

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**Estudo de Blendas Poliméricas e Hidrogéis com
Aplicações na Área Biomédica**

Tese submetida à Universidade Federal de Santa Catarina para a obtenção do grau de Doutor em química.

Ivonete Oliveira Barcellos

**Florianópolis
Santa Catarina-Brasil
março 1998**

Estudo de Blendas Poliméricas e Hidrogéis com Aplicações na Área Biomédica

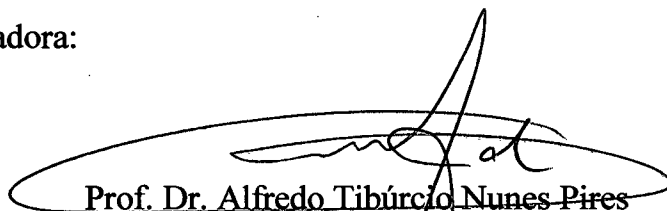
Ivonete Oliveira Barcellos

Esta tese foi julgada e aprovada em sua forma final pelo orientador e membros da banca examinadora

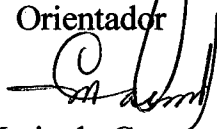


Prof. Dr. Valdir Soldi
Coordenador

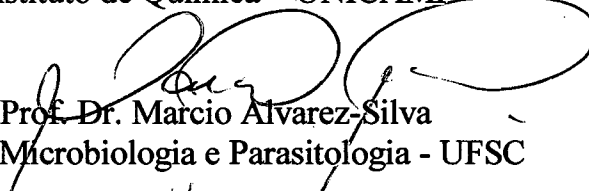
Banca Examinadora:



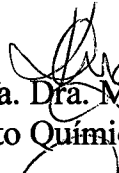
Prof. Dr. Alfredo Tibúrcio Nunes Pires
Orientador



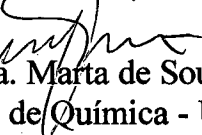
Profa. Dra Maria do Carmo Gonçalves
Instituto de Química – UNICAMP



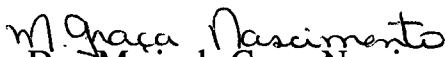
Prof. Dr. Marcio Alvarez-Silva
Depto Microbiologia e Parasitologia - UFSC



Profa. Dra. Marilene Klug
Depto Química - UNISUL



Profa. Dra. Marta de Souza Sierra
Depto de Química - UFSC



Profa. Dra. Maria da Graça Nascimento
Depto de Química - UFSC

AGRADECIMENTOS

Na qualidade de um ser mortal em primeiro lugar agradeço a Deus pela vida e a oportunidade de vencer esta jornada.

A minha amada família, por serem minha família e que mesmo estando distante souberam partilhar intensamente minhas emoções. Em especial aos meus queridos avos pela oportunidade que me deram de estudar.

Aos meus colegas de laboratório 202 e 204 pelo convívio, em especial aos colegas Ricardo Rodrigues e Ieda Vieira pelo companheirismo e afeto. Também aos amigos do Depto. de Física que tornaram todos os dias em um dia de sol, mesmo quando haviam trovoadas. Em particular aos meus amigos Ieda Begnini e Fontana.

Provando a tese de que três não é de mais e pode ser muito bom, agradeço ao meu orientador Prof. Dr. Alfredo Tibúrcio N. Pires (Depto. Química) e aos meus queridos co-orientadores Prof. Dr. Issa Katime (Espanha) e Profa. Dra. Sônia Carobres (Depto. Microbiologia e Parasitologia) a dedicação neste trabalho. Em especial agradecimento aos professores Valdir Soldi, Eduardo Pinheiro, Maria da Graça Nascimento do Depto. Química e Marcio Alvarez-Silva do Depto. Microbiologia e Parasitologia pela expressiva contribuição.

Ao Grupo de Nuevos Materiales-Universidad del Pais Vasco, representado pelo prof. Dr. Issa Katime o meu especial agradecimento pelo carinho com que fui recebida, pela colaboração e pelo espaço que me foi confiado naquele laboratório durante treze meses. Em especial a Irune Inchaustt e Inigo Jimenes por me fazerem sentir com se estivesse em casa.

Ao CNPq, CAPES, Depto de Química (UFSC), Depto. Microbiologia e Parasitologia(UFSC), e ao Dr. Issa Katime, pelo apoio financeiro sem o qual a realização deste doutorado não seria viável.

Aos secretários da Pós-graduação Graça e Jadir pela compreensão e eficiência no atendimento.

As laboratoristas, Samira, Mirian e Nicéia do laboratório de hematologia do HU, pelo treinamento na técnica de contagem de plaquetas, leucócitos e hemáceas.

A ti Miro, que mesmo tão distante estivestes muito presente em minha vida, em cada lágrima e em cada sorriso nos momentos de tristeza e alegrias.

Meu muito obrigado

In memoriam

*Apesar de materialmente não estarmos juntas
é para a senhora minha querida vovó, que me
dedicou 35 anos de sua vida, que lhe dedico,
modestamente , 4 anos da minha.*

*Neste trabalho os estudos realizados com biopolímeros estão divididos em duas partes. A parte I consta de um estudo desenvolvido com blendas de PET-co-DEGT /PEO, com o objetivo de avaliar a miscibilidade e a resposta imunológica **in vivo** e **in vitro** destes materiais. A parte II realizada na Espanha (Grupo de Nuevos Materiales, co-orientada pelo Prof. Dr. Issa Katime) consta de um estudo da cinética de intumescimento e de liberação de um fármaco (fenobarbitona), bem como das propriedades mecânicas dos hidrogéis de PHEMA e P(HEMA-co-MMI). As duas partes desta tese apresentam um interesse comum que é a aplicação destes materiais poliméricos na área biomédica (clínica e farmacêutica).*

ÍNDICE GERAL

PARTE I

I-Estudo da Miscibilidade de Blendas de PET-co-DEGT/PEO e Avaliação de sua Resposta Imunológica em Organismos vivos.

1- Introdução.....	01
1.1- Blendas Poliméricas.....	02
1.2- Classificação dos Polímeros Quanto a cristalinidade.....	05
1.3- Propriedades dos Polímeros Estudados	07
1.3.1- Poli(tereftalato de etileno-co-dietileno glicol tereftalato).....	07
1.3.2- Poli(oxi de etileno).....	11
1.4- Aplicações na Área Biomédica.....	13
1.5- Objetivo do Trabalho.....	17
2- Parte Experimental.....	18
2.1- Equipamentos e Técnicas Utilizadas.....	18
2.1.1- Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC).....	20
2.1.2- Análise Termogravimétrica (TG).....	21
2.1.3- Análise Dinâmico-Mecânica (DMA).....	21
2.1.4- Espectroscopia de Infravermelho (FTIR).....	22
2.1.5- Microscopia Eletrônica de Varredura (SEM).....	22
2.1.6- Microscopia Óptica de Luz Polarizada.....	23
2.1.7- Medidas de Densidade.....	23
2.1.8- Ensaio de Lixiviação.....	25
2.1.9- Medidas de Ângulo de Contato.....	25
2.1.10- Determinação da Massa Molecular.....	27
2.2- Materiais Poliméricos e Reagentes Utilizados.....	29
2.3- Preparação das Blendas.....	30
2.4- Ensaio Imunológicos.....	30

2.4.1- Implantes em Camundongos.....	31
2.4.2- Avaliação do Comportamento dos Filmes Poliméricos em Presença da Enzima Hialuronidase	31
2.4.3- Adesão de Macrófagos.....	32
2.4.4- Contagem de Plaquetas e Leucócitos.....	32
2.4.4.1- Preparação do Plasma Rico em Plaquetas (PRP).....	32
2.4.4.2- Contato entre o Material Polimérico e PRP.....	32
2.4.4.3- Contagem de Plaquetas.....	33
2.4.4.4- Contagem de Leucócitos.....	33
3- Resultados e Discussão.....	35
3.1- Caracterização dos Polímeros Puros.....	35
3.1.1- Viscosimetria.....	35
3.1.2- Ressonância Magnética Nuclear (RMN- ¹ H).....	35
3.1.3- Espectroscopia na Região do Infravermelho (FTIR).....	36
3.1.4- Calorimetria Direfencial de Varredura (DSC).....	37
3.1.5- Análise Termogravimétrica (TG).....	39
3.1.6- Análise Dinâmico-Mecânica (DMA).....	40
3.2- Medidas das Propriedades Superficiais.....	41
3.2.1- Ensaio de Lixiviação.....	41
3.2.2- Medidas de Ângulo de Contato.....	44
3.3- Avaliação da Miscibilidade.....	46
3.3.1- Medidas de Densidade.....	46
3.3.2- Análise Calorimétrica.....	49
3.3.2.1- Calorimetria Direferencial de Varredura (DSC).....	50
3.3.2.2- Termogravimetria (TG).....	54
3.3.2.3- Análise Dinâmico-Mecânica (DMA).....	56
3.3.3- Microscopia Óptica.....	59

3.4- Avaliação da Resposta Biológica Frente à Superfície dos Filmes Poliméricos.....	61
3.4.1- Implante em Camundongos.....	61
3.3.1.1- Avaliação do Comportamento dos Filmes Poliméricos pós Tratamento com a Enzima Hialuronidase.....	62
3.4.2- Adesão de Macrófagos.....	65
3.4.3- Contato do Material Polimérico com células do Sangue.....	67
3.4.3.1- Contagem de Plaquetas.....	67
3.4.3.2- Contagem de Leucócitos.....	67
4- Conclusão.....	70
5- Referências Bibliográficas.....	71

PARTE II

II-Hidrogéis de PHEMA e P(HEMA-co-MMI): Estudo da Cinética de Intumescimento e de Liberação da Fenobarbitona.

6- Introdução.....	78
6.1- Hidrogéis.....	78
6.1.1- Terminologia Empregada na Síntese de Hidrogéis.....	79
6.1.1.1- Monômeros.....	80
6.1.1.2- Iniciadores.....	80
6.1.1.3- Agente Reticulante.....	83
6.1.2- Síntese dos Hidrogéis.....	83
6.1.3- Propriedades dos Hidrogéis.....	84
6.1.3.1- Conteúdo de Água no Equilíbrio.....	85
6.1.3.2- Tensão Superficial e Molhabilidade Superficial.....	86
6.1.3.3- Permeabilidade.....	87
6.1.3.4- Permeabilidade ao Oxigênio.....	87
6.1.3.5- Propriedades Ópticas.....	87

6.1.3.6- Propriedades Mecânicas.....	88
6.1.3.7- Biocompatibilidade.....	89
6.2- Propriedades de Alguns Hidrogéis Poliméricos.....	90
6.3- Processo de Difusão.....	93
6.3.1- Liberação Controlada de Drogas a Partir de um Hidrogel.....	94
6.3.2- Modelos Aplicados à Liberação Controlada.....	100
6.4- Aplicações dos Hidrogéis.....	101
6.5- Objetivo do Trabalho.....	104
7- Parte Experimental.....	105
7.1- Síntese e Purificação dos Monômeros.....	105
7.1.1- Purificação Metacrilato de 2-Hidroxietil.(HEMA).....	105
7.1.2- Síntese do Monoitaconato de Metila.....	106
7.2- Síntese dos Hidrogéis.....	106
7.2.1- Preparação dos Tubos de Ensaio para Polimerização.....	106
7.2.2- Síntese do Poli(metacrilato 2-hidroxietil) [PHEMA].....	107
7.2.3- Síntese do Poli(metacrilato 2-hidroxi etil -co- monoitaconato de metila.....	107
7.3- Cinética de Intumescimento.....	108
7.3.1- Técnica Utilizada.....	108
7.3.1.1- Preparação das Amostras.....	108
7.3.1.2- Gravimetria.....	108
7.4- Cinética da Liberação Controlada da Droga.....	109
7.4.1- Fármaco Utilizado.....	109
7.4.2- Técnica Utilizada.....	110
7.4.2.1- Preparação das Amostras.....	110
7.4.2.2- Liberação da Droga.....	110
7.5- Determinação das Propriedades Mecânicas (DMA).....	111
8- Resultados e Discussão.....	113

8.1- Estudo do Intumescimento.....	113
8.1.1- Propriedades do Intumescimento.....	113
8.1.2- Cinética do intumescimento.....	123
8.2- Cinética da Liberação Controlada da Fenobarbitona.....	135
8.2.1- Cromatografia Líquida sob Alta Pressão (HPLC).....	135
8.2.2- Estudo Cinético.....	140
8.3- Propriedades Mecânicas.....	157
8.3.1- Parâmetros de Rede.....	157
9- Conclusão.....	165
10- Referências Bibliográficas.....	167
11- Conclusão Geral.....	176

RESUMO

Na parte I deste trabalho foi realizado um estudo da miscibilidade de blendas formadas pelos biopolímeros poli(tereftalato de etileno-co-dietileno glicol tereftalato) [PET-co-DEGT] e poli(oxi de etileno) [PEO] (PET-co-DEGT/PEO), bem como da avaliação imunológica destes materiais poliméricos *in vivo* e *in vitro*. Para avaliar a miscibilidade entre o PET-co-DEGT/PEO foram utilizadas técnicas como calorimetria diferencial de varredura (DSC), medidas de densidade e microscopia óptica. Para avaliar a resposta imunológica *in vitro* foram realizados ensaios de adesão de macrófagos, plaquetas e leucócitos. Para testes *in vivo* filmes destes polímeros foram implantados intraperitonealmente em camundongos BALB/c e posteriormente analisados em microscopia eletrônica de varredura (SEM).

Os resultados obtidos na parte I, através das técnicas de análises térmicas, medidas de densidade e microscopia óptica, sugerem miscibilidade entre estes biopolímeros PET-co-DEGT e PEO quando o conteúdo de PEO variou de 5 a 25% em massa. Estas blendas, nesta mesma faixa de composição, foram testadas em organismo vivo através de implantes em camundongos e apresentaram biocompatibilidade, pois não foi observado rejeição, em especial processos inflamatórios *in situ*. Desta forma as aplicabilidades propostas para este tipo de material na área biomédica podem ser promissoras.

Na parte II foram utilizados hidrogéis dos biopolímeros poli(metacrilato de 2-hidroxietil) [PHEMA] e poli(metacrilato de 2-hidroxietil-co-monoitaconato de metila) [PHEMA-co-MMI] para o estudo da cinética de intumescimento e de liberação de um fármaco (fenobarbitona) bem como das propriedades mecânicas, para diferentes conteúdos do reticulante etileno glicol dimetacrilato (EGDMA), nos hidrogéis. As temperaturas empregadas para os experimentos cinéticos variaram de 22 a 37 °C. O estudo da cinética de intumescimento foi realizado através da técnica de gravimetria, a

cinética de liberação do fármaco foi monitorada por cromatografia sob alta pressão (HPLC) e as medidas das propriedades mecânicas foram realizadas em DMA.

Os resultados do monitoramento da cinética de intumescimento mostraram que trata-se de uma cinética de segunda ordem e que o conteúdo de água em equilíbrio praticamente não foi afetado pelo agente reticulante, na faixa de concentração de 0,5 a 1,5% em massa. Em todos os sistemas estudados observou-se que ao diminuir a temperatura do meio ocorre diminuição da constante de velocidade. A cinética da liberação controlada da fenobarbitona mostrou um mecanismo de difusão Fickiano, pois a fração de substância liberada (F), variou linearmente com o tempo quando $n=0,5$.

O estudo do controle da dosagem do barbitúrico para uma ação terapêutica fixa e contínua utilizando-se como veículo hidrogéis de PHEMA e P(HEMA-co-MMI) indicou que este tipo de sistema de liberação poderá ser um meio para que estas substâncias possam ser liberadas em seu sítio de ação de forma efetiva e segura. A obtenção de hidrogéis que permitam um controle adequado da liberação deste tipo de composto é de interesse do ponto de vista da otimização dos mesmos para uma posterior utilização em sistemas *in vivo*. Entretanto, cabe salientar que esses hidrogéis mostraram uma afinidade parcial pela fenobarbitona, pois apenas 25% dessa foi incorporada aos hidrogéis no processo de carga.

ABSTRACT

In the first part of this work it is described the study of blends miscibility of the biopolymers poly(ethylene terephthalate-co-diethylene glycol terephthalate) [PET-co-DEGT] and poly(ethylene oxide) [PEO] (PET-co-DEGT/PEO), as well as the evaluation of these polymeric materials *in vivo* and *in vitro*. The miscibility between PET-co-DEGT/PEO was investigated by differential scanning calorimetry (DSC), density measurement and optical microscopy with crossed polarizes. To evaluate the tissue response *in vitro* macrophage, leukocytes and platelets adhesion tests were performed. The *in vivo* essays were conducted to determine the host response to polymer implants in the peritoneal cavity of BALB/c mouse. In this case, samples of the implanted material were taken out and their surface analyzed by SEM photomicrographs.

The results obtained in the first part, by calorimetric analysis, density measurements and optical microscopy suggest that the system is miscible when the PEO content changes from 5 to 25 %wt and partially miscible in some other composition ranges. We observed that these same blends did not induce inflammatory response after 28 days of implanting in the peritoneal cavity of mice, suggesting that tolerance to biomaterial occurred after surgical implantation. As a result, the user of such material in the biomedical area is promising.

In the second part were utilized biopolymer hydrogels of poly(2-hydroxyethyl methacrylate) [PHEMA] and poly(2-hydroxyethyl methacrylate-co-mono methyl itaconate) [PHEMA-co-MMI] a study of swelling and drug (phenobarbitone) release kinetics, as well as mechanical properties using crosslinking agent ethylene glycol dimethacrylate (EGDMA) 0.5-1.5% wt% with respect to the monomers. The study of swelling kinetics was carried out by gravimetry technique, where the controlled drug delivery was carried out in the HPLC. The temperature range in all cases was 22 to 37 °C. The mechanical properties of these hydrogels were determined by dynamic

mechanical analysis (DMA). The experimental data indicated that our hydrogels follow a second-order swelling kinetics and the equilibrium water content was found to be almost independent of EGDMA content within 0.5 - 1.5 wt%. The swelling rate constants (k) decreases with temperature in all studied systems. The controlled delivery of phenobarbitone which diffuse by Fickian mechanisms where the released fraction(F) drug as function of time with $n = 0.5$.

The study of controlled delivery of barbituric for a fixed and continuous therapeutics action by hydrogels of PHEMA and P(HEMA-co-MMI) biopolymers indicated that systems of delivery will can be a way to these substances can be release in it action site effectively. The obtainment of hydrogels to permit an adequated control of releasing of this compound it is interesting by optimization point of view in utilization later *in vivo* systems. However, it is important to emphasize that these hydrogels showed to have a partial affinity with phenobarbitone, because just 25% of this drug was incorporated in the hydrogels.

LISTA DE ABREVIATURAS EMPREGADAS NA PARTE I

θ	ângulo de contato
ρ_1	densidade do polímero 1
ρ_2	densidade do polímero 2
ρ_b	densidade da blenda
ΔG_m	energia livre de Gibbs da mistura
ΔH_m	entalpia da mistura
η_{inh}	viscosidade inerente
γ_l	tensão superficial do líquido
η_r	viscosidade relativa
γ_s	tensão superficial do sólido
ΔS_m	entropia da mistura
η_{sp}	viscosidade específica
$[\eta]$	viscosidade intrínseca
ABS	Copolímero(estireno-butadieno-acrilonitrila)
AT	ácido tereftálico
DEG	dietileno glicol
DMA	análise dinamo-mecânica
DMEM	meio de cultura, "Dulbecco's Modified Eagle Medium"
DMT	dimetil tereftalato
DMTA	análise térmica dinâmico-mecânica
DSC	calorimetria diferencial de varredura
EDTA	ácido etilenodiaminotetracético
EG	etileno glicol
FTIR	infravermelho com transformada de Fourier
GPC	cromatografia de permeação em gel
IPN	rede polimérica interpenetrante

k; a	constantes de Mark-Hauwink
LLDPE	polietileno de baixa densidade
MCF	microscópio contraste de fase
Mn	massa molecular ponderal média
MO	microscopia óptica
Mv	massa molecular viscosimétrica
Mw	massa molecular numérica média
Mw/Mn	distribuição de massa molecular
PBS	solução salina tamponada de fosfato
PBT	Poli(tereftalato de butileno)
PEO	poli(óxido de etileno)
PET	poli(tereftalato de etileno)
PET-co-DEG	poli(tereftalato de etileno-co-dietileno glicol tereftalato)
PVC	poli(cloreto de vinila)
PRP	plasma rico em plaquetas
q.s.p.	quantidade suficiente para
RMN	ressonância magnética nuclear
SAXS	espalhamento de raioX de baixo ângulo
SEM	microscopia eletrônica de varredura
SMA	poli(estireno-co-anidrido maleico)
SPIN	rede física superficial interpenetrante
ST	sangue total
T	temperatura
Tc	temperatura de cristalização
TEM	microscopia eletrônica de transmitância
Tg	temperatura de transição vítrea
TG	análise termogravimétrica
Tm	temperatura de fusão cristalina

XPS	espectroscopia de raio X fotoeletron
W_1 e W_2	fração em peso do polímero 1 e 2

LISTA DE ABREVIATURAS EMPREGADA NA PARTE II

$\% H_p$	percentagem de hidratação ou índice de hidratação
$\% W$	conteúdo de água no hidrogel ou percentagem em peso de água
λ	razão entre o comprimento deformado (L) e não deformado (L_0) do hidrogel
χ	parâmetro de interação polímero-solvente
σ	tensão
ρ	densidade do polímero
f	funcionalidade do reticulante
ϕ_2	fração do volume do hidrogel
ν_e	densidade de reticulação efetiva
AcI	ácido itacônico
AIBN	2,2'-azobisisobutironitrilo
C	concentração do polímero reticulado
C_i	concentração do soluto difundido
d	diâmetro da pastilha intumescida
D_i	coeficiente de difusão
DMA	análise dinamo-mecânica
DMA/EDMA	poli(dimetil acrilamida-co-etileno dimetacrilato)
d_0	diâmetro da pastilha seca
DSC	calorimetria diferencial de varredura
D_{sw}	grau de intumescimento

E	módulo de Young
Ea	energia de ativação
EGDMA	dimetacrilato de etileno glicol
G	módulo de compressão
h	espessura da pastilha polimérica
HEMA	metacrilato de 2-hidroxietyl
HEMA-co-MA	poli(metacrilato de 2-hidroxietyl-co-ácido metacrílico)
HEMA-co-MEM	poli(metacrilato de 2-hidroxietyl-co-metoxi etoxietyl metacrilato)
HEMA-co-MOA	poli((metacrilato de 2-hidroxietyl-co-derivadometacrílico do paracetamol)
HEMA-co-NPV-co-EA	poli((metacrilato de 2-hidroxietyl-co-N-vinilpirrolidona-co-etilacrilato
HEMA-co-SPE	poli(metacrilato de 2-hidroxietyl-co-N,N'-dimetilmetacriloil oxietil-N-3-(sulfupropil)amônio betaina
HPLC	cromatografia sob alta pressão
k	constante de velocidade
$\ln D_i$	logarítmo natural do coeficiente de difusão
M_c	massa molecular entre os nodos dos reticulamentos
M_i/M_∞ (F)	fração da substância liberada
MMI	monoitaconato de metila
n	ordem da reação
NVP/EDMA	poli(N-vinil-2-pirrolidona-co-etileno dimetacrilato)
PA	polímeros de acrilato
PAA	poli(acrilamida)
PGMA	polimetacrilato de gliceril
PHA	poli(α -hidroxiácidos)
PHEMA	poli(metacrilato de 2-hidroxietyl)

Poli(HEMA-co-NVP)	copolímero de metacrilato de 2-hidroxietyl e N-vinil-2-pirrolidona
Poli(HEMA-co-MMI)	poli(metacrilato de 2-hidroxietyl-co-monoitaconato de metila)
PHPMA	poli(metacrilato de hidroxipropila)
PMM	poli(metacrilato de metila)
PN	poli(N-isopropil-acrilamida)
PNiPAM	poli(N-isopropilacrilamida)
P_{sw}	pressão devido ao intumescimento
PV	polímeros de vinila
PVA	poli(acetato de vinila)
PVA'	poli(álcool vinílico)
PVME	poli(éter metil vinílico)
R	constante geral dos gases
SSA	salicilato de sódio
UV-vis	espectroscopia ultra-violeta e visível
V_1	volume molar da água
W_f	fração em peso de água

LISTA DE FIGURAS DA PARTE I

Figura 1: Variação de ΔG_m em função da composição da mistura. (A) imiscível; (B) miscível; (C) parcialmente imiscível	03
Figura 2: Modelo de Flory com uma rede de 100 divisões iguais contendo: (a) 50 esferas brancas e 50 esferas pretas, resultando em 10^{30} combinações possíveis; (b) 10 esferas conectadas formando 5 cadeias lineares de cada grupo, resultando em 10^3 combinações.....	04
Figura 3: Representação hipotética das possíveis formas de cristalização de um polímero.....	07
Figura 4: Unidade monomérica dos monômeros. (a) PET; (b) PET-co-DEGT.....	08
Figura 5: Espectro infravermelho reflexão-absorção (IRRAS) dos filmes do PET amorfo e semi-cristalino. A índice das bandas de absorção característica do PET amorfo e C índice das bandas de absorção característica do PET cristalino.....	10
Figura 6: Unidade monomérica do PEO.....	11
Figura 7: Termograma característico de um DSC.....	20
Figura 8: Termograma característico de TGA. (a) curva monomodal; (b) Polimodal.....	21
Figura 9: Esquema representativo da construção da coluna de gradiente de densidade.....	24
Figura 10: Representação de uma gota d'água sobre uma superfície do sólido.	26
Figura 11: Esquema representativo da aparelhagem utilizada para medida de ângulo de contato.....	27

Figura 12: Variação da viscosidade inerente com a concentração.....	39
Figura 13: Espectro infravermelho, obtido a partir de um filme. (—)PET-co-DEGT (amorfo); (---) PET (cristalino).....	36
Figura 14: Termograma de DSC. (a) PET cristalino; (b) PET-co-DEGT(amorfo) Segunda corrida de aquecimento, 20 °C/min	37
Figura 15: Termograma de DSC para o PEO . Segunda corrida de aquecimento a 20 °C/min.....	38
Figura 16: Termograma de TG, a 20 °C/min. (a)PET-co-DEGT); (b)PET.....	39
Figura 17: Termograma do DMA, a 30 °C e 200mN/min. (□)PET; (♦) PET-co-DEGT ; (○)PET-co-DEGT/PEO (90/10).....	40
Figura 18: Variação do inverso da densidade em função da porcentagem em massa de PET-co-DEGT. Linha cheia representa a curva teórica e a linha tracejada a curva obtida dos dados experimentais.....	48
Figura 19: Termograma de DSC das blendas de PET-co-DEGT/PEO, ilustrando pico de fusão do PEO e Tg dos polímeros e das blendas em diferentes composições. segunda varredura de aquecimento, 20°C/min.....	51
Figura 20: Dependência da temperatura de transição vítrea (●) e da temperatura de fusão (Δ) com o conteúdo de PET-co-DEGT.....	52
Figura 21: Variação da razão entre a entalpia de fusão do PEO puro e o valor calculado para o PEO na blenda em função da porcentagem de PET-co-DEGT.....	53
Figura 22: Termograma de TG para as blendas de PET-co-DEGT/PEO, a 20°C. (a) 0/100; (b) 100/0;(c) 95/5; (d) 85/15; (e) 75/ 25	54
Figura 23: Gráfico da temperatura de degradação das blendas em função da porcentagem de PET-co-DEGT.....	55
Figura 24: Variação do módulo de Young, E, com a porcentagem de PET-co- DEGT nas blendas PET-co-DEGT/PEO, a 30 °C.....	57

- Figura 25: Variação do módulo de compressão, G, com a porcentagem de PET-co-DEGT nas blendas PET-co-DEGT/PEO, a 30 °C..... 58
- Figura 26: Micrografias ópticas das blendas contendo diferentes porcentagens de PEO. (a) 100%; (b) 90%; (c)80%; (d) 0%..... 60
- Figura 27: Micrografia do SEM dos filmes de PET-co-DEGT e blendas PET-co-DEGT/PEO. (a) PET-co-DEGT controle; (b)PET-co-DEGT implantado; (c) blenda 95/5 controle; (d) 95/5 implantada; (e) blenda 75/25 controle; (f) blenda 75/25 implantada..... 63
- Figura 28: Micrografia do SEM das amostras pós tratamento com hialuronidase (a) PET-co-DEGT controle (b) PET-co-DEGT implantado; (c) blenda 95 /5 contro (d) 95/ 5 implantada; (e) blenda 75 / 25 controle (f) blenda 75/25 implantada..... 64
- Figura 29: Micrografia contraste de fase da adesão de macrófagos para polímero puro e blendas. Magnificância 50 x. (a) PET-co- DEGT (b) PET-co-DEGT/PEO (95/5) (c) PET-co-DEGT/PEO (75/25)..... 66

LISTA DE FIGURAS DA PARTE II

- Figura 1: Gráfico do conteúdo de água em equilíbrio em função do tempo para hidrogéis de PHEMA, com diferentes percentagens de EGDMA, a 22 °C..... 118
- Figura 2: Gráfico do conteúdo de água em equilíbrio em função do tempo para hidrogéis de PHEMA, com diferentes percentagens de EGDMA, a 27 °C..... 119
- Figura 3: Gráfico do conteúdo de água em equilíbrio em função do tempo para hidrogéis de PHEMA, com diferentes percentagens de EGDMA, a 32 °C..... 119
- Figura 4: Gráfico do conteúdo de água em equilíbrio em função do tempo para hidrogéis de PHEMA, com diferentes percentagens de EGDMA, a 37 °C..... 120
- Figura 5: Gráfico do conteúdo de água em equilíbrio em função do tempo para hidrogéis de P(HEMA-co-MMI) (90/10), contendo 1 % de EGDMA, a diferentes temperaturas de 22 a 37 °C. Sintetizado em massa.....120
- Figura 6: Gráfico do conteúdo de água em equilíbrio em função do tempo para hidrogéis de P(HEMA-co-MMI) (90/10), contendo 1 % de EGDMA, a diferentes temperaturas de 22 a 37 °C. Sintetizado em solução..... 121
- Figura 7: Gráfico de $t/\%H_p$ em função do tempo, de acordo com a cinética de segunda ordem para o hidrogel de PHEMA com diferente conteúdo de EGDMA, a 22 °C..... 124

Figura 8: Gráfico de $t/\%Hp$ em função do tempo, de acordo com a cinética de segunda ordem para o hidrogel de PHEMA com diferente conteúdo de EGDMA, a 27 ^o C.....	124
Figura 9: Gráfico de $t/\%Hp$ em função do tempo, de acordo com a cinética de segunda ordem para o hidrogel de PHEMA com diferente conteúdo de EGDMA, a 32 ^o C.....	125
Figura 10: Gráfico de $t/\%Hp$ em função do tempo, de acordo com a cinética de segunda ordem para o hidrogel de PHEMA com diferente conteúdo de EGDMA, a 37 ^o C.....	125
Figura 11: Gráfico de $t/\%Hp$ em função do tempo, de acordo com a cinética de segunda ordem para o hidrogel de P(HEMA-co-MMI) (90/10), contendo 1% de EGDMA, para diferentes temperaturas de 22 a 37 ^o C. Sintetizado em massa.....	126
Figura 12: Gráfico de $t/\%Hp$ em função do tempo, de acordo com a cinética de segunda ordem para o hidrogel de P(HEMA-co-MMI) (90/10), contendo 1% de EGDMA, para diferentes temperaturas de 22 a 37 ^o C. Sintetizado em solução.....	127
Figura 13: Representação das constantes de velocidade para hidrogéis de PHEMA em função da % de EGDMA para um intervalo de temperatura entre 22 e 37 ^o C.....	128
Figura 14: Gráfico do logaritmo natural da constante de velocidade em função do inverso da temperatura para determinação da energia de ativação do processo de intumescimento em água para hidrogéis de PHEMA com diferentes % de EGDMA.....	131
Figura 15: Hidrogéis de P(HEMA-coMMI) obtidos por diferentes métodos de polimerização.....	132
Figura 16: Variação da energia de ativação do processo em função do conteúdo de EGDMA.....	133

- Figura 17: Variação da área do pico do cromatograma do fármaco em função da concentração de suas soluções..... 135
- Figura 18: Cromatograma de eluição da fenobarbitona a partir de uma pastilha de PHEMA contendo 0,5 % de EGDMA a 37 °C em diferentes tempos de eluição. (a) 15 min ; (b) 128 min; (c) 276 min..... 136
- Figura 19: Cromatograma de eluição da fenobarbitona, a 37 °C, a partir de uma pastilha de PHEMA contendo 0,0; 1,0; 1,5% de EGDMA.
 (a) 0,0% EGDMA, 240 min de liberação
 (b) 1,0% EGDMA, 240 min de liberação
 (c) 1,5% EGDMA, 240 min de liberação..... 137
- Figura 20: Cromatograma de eluição da fenobarbitona, a 37 °C, a partir de uma pastilha de P(HEMA-co-MMI), contendo 1,0% de EGDMA.
 Sintetizado em solução. Tempo de liberação de 300 min..... 138
- Figura 21: Cromatograma de eluição da fenobarbitona, a 37 °C, a partir de uma pastilha de P(HEMA-co-MMI), contendo 1,0% de EGDMA.
 Sintetizado em massa.
 (a) 1530 min de liberação a 22 °C
 (b) 240 min de liberação a 37 °C..... 139
- Figura 22: (a) Representação da concentração de fenobarbitona liberada em função do tempo; (b) Representação da fração de liberação da fenobarbitona em função de $t^{1/2}$. Para hidrogéis de PHEMA contendo de 0,0 a 1,5% de EGDMA. Temperatura de 22 °C..... 142
- Figura 23: (a) Representação da concentração de fenobarbitona liberada em função do tempo; (b) Representação da fração de liberação da fenobarbitona em função de $t^{1/2}$. Para hidrogéis de PHEMA contendo de 0,0 a 1,5% de EGDMA. Temperatura de 27 °C..... 143

- Figura 24: (a) Representação da concentração de fenobarbitona liberada em função do tempo; (b) Representação da fração de liberação da fenobarbitona em função de $t^{1/2}$. Para hidrogéis de PHEMA contendo de 0,0 a 1,5% de EGDMA. Temperatura de 32 °C..... 144
- Figura 25: (a) Representação da concentração de fenobarbitona liberada em função do tempo; (b) Representação da fração de liberação da fenobarbitona em função de $t^{1/2}$. Para hidrogéis de PHEMA contendo de 0,0 a 1,5% de EGDMA. Temperatura de 37 °C..... 145
- Figura 26: (a) Representação da concentração de fenobarbitona liberada em função do tempo; (b) Representação da fração de liberação da fenobarbitona em função de $t^{1/2}$. Para hidrogéis de P(HEMA-co-MMI), polimerizado em massa, contendo de 1,0 % de EGDMA. Temperatura compreendida entre 22 e 37 °C..... 146
- Figura 27: (a) Representação da concentração de fenobarbitona liberada em função do tempo; (b) Representação da fração de liberação da fenobarbitona em função de $t^{1/2}$. Para hidrogéis de P(HEMA-co-MMI), polimerizado em solução, contendo de 1,0 % de EGDMA. Temperatura compreendida entre 22 e 37 °C..... 147
- Figura 28: Representação do coeficiente de difusão em função da percentagem de reticulante, para temperatura entre 22 e 37 °C..... 149
- Figura 29: Gráfico do logaritmo natural do coeficiente de difusão em função do inverso da temperatura para determinação da energia de ativação do processo de liberação da fenobarbitona a partir de hidrogéis de PHEMA com diferentes conteúdos de EGDMA variando de 0,0 a 1,5%..... 151

- Figura 30: Gráfico do logaritmo natural do coeficiente de difusão em função do inverso da temperatura para determinação da energia de ativação do processo de liberação da fenobarbitona a partir de hidrogéis de P(HEMA-co-MMI), polimerizado em massa e em solução contendo 1,0 % EGDMA..... 152
- Figura 31: Variação da energia de ativação do processo de liberação da fenobarbitona frente ao conteúdo de EGDMA..... 153
- Figura 32: Gráfico do logaritmo natural do coeficiente de difusão em função do inverso da temperatura para diferentes hidrogéis com a mesma percentagem de reticulante(1% EGDMA).
 (•)P(HEMA-co-MMI) polimerizado em massa
 (x) P(HEMA-co-MMI) polimerizado em solução
 (Δ)PHEMA, polimerizado em solução..... 155
- Figura 33: Comportamento de compressão do P(HEMA-co-MMI), polimerizado em massa, intumescido a 37 °C.
 (a) σ vs $(\lambda-1)$, com tensão como força por unidade de área do hidrogel.
 (b) σ vs $(\lambda-\lambda^{-2})$, com tensão como força por unidade de área do xerogel..... 157

LISTA DE TABELAS DA PARTE II

Tabela 1: Exemplos de hidrogéis de acordo com a natureza de seus componentes.	82
Tabela 2: Algumas drogas liberadas a partir de distintos hidrogéis.....	99
Tabela 3: Propriedades de intumescimento a 22 °C dos hidrogéis de PHEMA e P(HEMA-co- MMI) [90/10].....	114
Tabela 4: Propriedades de intumescimento a 27 °C dos hidrogéis de PHEMA e P(HEMA-co-MMI) [90/10].....	114
Tabela 5: Propriedades de intumescimento a 32 °C dos hidrogéis de PHEMA e P(HEMA-co- MMI) [90/10].....	115
Tabela 6: Propriedades de intumescimento a 37 °C dos hidrogéis de PHEMA e P(HEMA-co- MMI) [90/10].....	115
Tabela 7: Parâmetros cinéticos obtidos a partir da regressão linear de segunda ordem. Conteúdo de EGDMA 1%.....	134
Tabela 8: Parâmetros cinéticos obtidos para liberação da fenobarbitona a partir de diferentes hidrogéis.....	156
Tabela 9: Parâmetros de rede, a 22 °C, dos hidrogéis de PHEMA e P(HEMA-co-MMI).....	160

Tabela 10: Parâmetros de rede, a 27 °C, dos hidrogéis de PHEMA e P(HEMA-co-MMI)..... 160

Tabela 11: Parâmetros de rede, a 32 °C, dos hidrogéis de PHEMA e P(HEMA-co-MMI)..... 161

Tabela 12: Parâmetros de rede, a 37 °C, dos hidrogéis de PHEMA e P(HEMA-co-MMI)..... 161

CAPÍTULO I

1- Estudo da Miscibilidade de Blendas de PET-co-DEGT/PEO e Avaliação de sua Resposta Imunológica em Organismos Vivos.

1- Introdução

Nos últimos anos, tem sido verificado um crescente interesse na pesquisa e desenvolvimento de processos para modificação das propriedades dos polímeros já existentes. Assim, constantemente, estamos recebendo informações através de periódicos e registros de patentes sobre novos tipos de blendas poliméricas desenvolvidas para determinadas aplicações por possuírem propriedades físicas e químicas bem definidas. Por exemplo a blenda formada por poli(tereftalato de etileno) e polietileno de alta densidade.¹

A mistura física de polímeros (blendas poliméricas) possibilita a obtenção de novos materiais com propriedades diferentes dos componente puros. Na produção de blendas poliméricas é possível aproveitar a tecnologia de produção dos materiais de partida para obter um material com propriedades modificadas e mais adequadas para uma determinada finalidade, sem com isso necessitar uma síntese mais complexa de um novo polímero que poderia apresentar propriedades mecânica, térmica e química similares.²⁻⁴

As blendas poliméricas despertam interesses em diversas áreas por possibilitar uma diversidade de aplicações. Entretanto, uma área que vem despertando uma atenção especial é no campo biomédico, onde blendas formadas por biopolímeros podem apresentar diversas aplicações na produção de materiais médico-hospitalares⁵.

O termo biopolímero vem dos polímeros naturais que são sintetizados pelos seres vivos, assim como as proteínas, ácido nucleicos, polissacarídeos,

poli(isopreno). Entretanto este termo também é aplicado para polímeros sintéticos que apresentam semelhança estrutural com os polímeros naturais.⁶

1.1- Blendas Poliméricas

Um das áreas da ciência de polímeros que tem despertado a atenção no mundo nas últimas décadas é a de blendas poliméricas. As blendas poliméricas têm a vantagem de poder combinar propriedades dos componentes, com um custo menor, quando comparado ao custo de desenvolvimento de novas macromoléculas. Essa característica faz das misturas de polímeros, materiais extremamente interessantes para numerosas aplicações.⁷⁻⁹

O método de preparação de uma blenda, tem influência considerável sobre as propriedades do novo material. Existem duas técnicas para a sua preparação: 1) mistura dos polímeros fundidos, em uma extrusora ou em um misturador de rolos. 2) dissolução dos polímeros em um solvente comum. O método da dissolução é bastante empregado sempre que possível, quando se deseja preparar filmes, pois o solvente pode ser evaporado facilmente.

A não simplicidade na mistura de polímeros está relacionada a fatores termodinâmicos, pois a entropia de mistura dos componentes de massa molecular elevada é muito baixa e a obtenção de blendas miscíveis é favorecida quando interações específicas estão presentes, pois a energia livre da mistura (ΔG_m) é dirigida pela entalpia da mistura, de acordo com a equação 1.1.

$$\Delta G_m = \Delta H_m - T\Delta S_m \quad (1.1)$$

A **Figura 1** mostra três possíveis comportamentos de ΔG_m com relação à composição da mistura (ϕ). Assim podemos ter blendas miscíveis quando ΔG_m for menor que zero (situação B), blendas imiscíveis quando ΔG_m for maior que zero (situação A) e ainda blendas parcialmente miscíveis quando apresentar

regiões miscíveis (única fase) e regiões em que predomina a fase de um componente em relação ao outro (situação c), neste caso a derivada primeira de ΔG_m deve ser igual a zero e a derivada segunda maior que zero ($\partial^2 \Delta G_m / \partial \phi_2 > 0$)

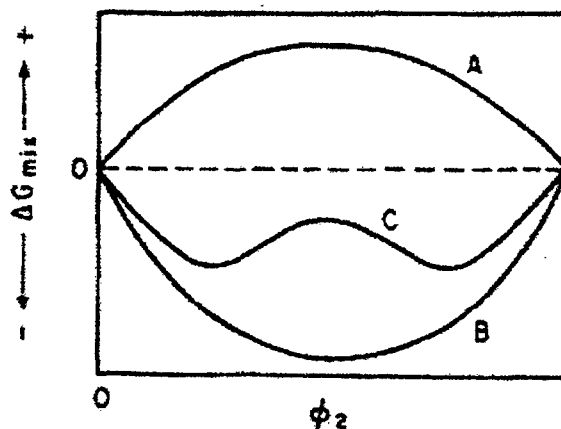


Figura 1: Variação de ΔG_m em função da composição da mistura.

(A) imiscível; (B) miscível e (C) parcialmente miscível.¹⁰

Flory¹¹ e Huggins¹² em 1942 propuseram um modelo para descrever a pequena entropia combinatória em blendas poliméricas, utilizando hipoteticamente esferas para simbolizar unidades monoméricas. Quando as esferas estão livres o número de combinações possíveis é da ordem de 10^{30} (figura 2a), entretanto quando as esferas estão unidas o número de combinações é bastante reduzido da ordem de 10^{27} vezes menor (figura 2b). Com este modelo os autores tentaram mostrar que a contribuição entrópica no valor de ΔG é muitíssimo reduzida quando se trata de uma cadeia polimérica.

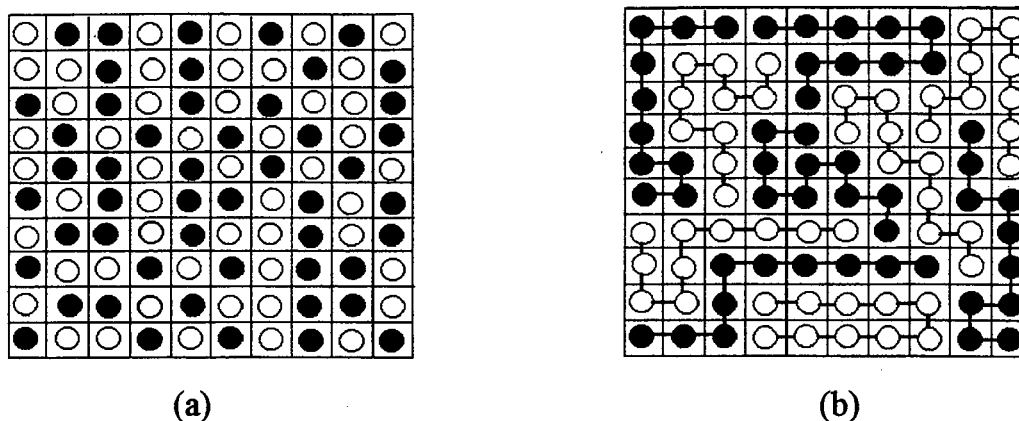


Figura 2: Modelo de Flory com uma rede de 100 divisões iguais contendo:

- (a) 50 esferas brancas e 50 esferas pretas, resultando em 10^{30} combinações possíveis; (b) 10 esferas conectadas formando 5 cadeias lineares de cada grupo, resultando em 10^3 combinações¹¹.

Sotele e colaboradores¹³ avaliaram a miscibilidade de blendas de PEO e novolak ou poli(vinil fenol) e concluíram que estes sistemas são miscíveis devido a interações por ligações de hidrogênio entre os grupos OH da Novolak ou do poli(vinil fenol) e os oxigênios do PEO.

Outros tipos de interações têm sido estudadas através de espectroscopia na região do infravermelho, como por exemplo, coordenação do metal de transição entre nylon-6 e poliestireno sulfonato de zinco¹⁴, poli(vinil piridina) com nitrogênio na posição 2 e 4 e moléculas pequenas contendo Zn (acetato de zinco, estearato de zinco e laurato de zinco).^{15,16} A banda atribuída à deformação axial carbono-nitrogênio é característica quando o nitrogênio piridínico está coordenado com zinco, não aparecendo nos componentes puros.¹⁵

A miscibilidade de uma blenda polimérica pode ser avaliada por meio de diversas técnicas, tais como: calorimetria diferencial de varredura (DSC)⁸, ressonância magnética nuclear em estado sólido(RMN)¹⁷, espectroscopia de infravermelho (FTIR)¹⁸, análise termo-dinâmico-mecânica(DMTA)¹⁹, determinação do ponto de névoa²⁰, espalhamento de luz²¹, espalhamento de

raioX de baixo ângulo (SAXS)²² e medidas de densidade²³. Outras técnicas ainda podem ser utilizadas para o estudo de compatibilização e caracterização de blendas tais como: análise termogravimétrica (TG)²⁴, análise dinâmico-mecânica (DMA)²⁵, reologia²⁶, microscopia óptica²⁷, microscopia eletrônica de varredura (SEM) e de transmissão (TEM),^{9,28} e testes de tração⁹ que podem indicar a compatibilização mecânica dos componentes. A análise térmica como DSC, a microscopia de luz polarizada e o espalhamento de luz são técnicas que também podem ser utilizadas para o monitoramento da cinética de cristalização.

Uma característica muito importante que esses materiais poliméricos devem possuir é a compatibilidade entre os seus componentes. A compatibilidade esta relacionada a qualidade da morfologia (microestrutura) da blenda que, por sua vez controla as propriedades e o uso final das misturas poliméricas.

O termo compatibilização²⁹ refere-se a uma ação física ou química que resulta na estabilização da morfologia e propriedades de blendas poliméricas imiscíveis. O tamanho dos domínios pode ser controlado por exemplo durante o processamento mecânico da mistura. Uma redução da energia interfacial entre as fases dos componentes não miscíveis pode ser conseguida também pela adição de um terceiro componente que tenha uma certa afinidade com ambos os componentes da mistura.³⁰ Esse terceiro componente é denominado de compatibilizante e geralmente é um copolímero em bloco, onde cada uma das partes é constituída por um tipo de unidade monomérica que tem maior afinidade com as diferentes fases da blenda.

1.2- Classificação dos Polímeros Quanto a Cristalinidade

A cristalinidade é uma característica importante para os materiais poliméricos, pois as diferentes formas em que um polímero pode cristalizar e o grau de cristalinidade influenciarão diretamente nas suas propriedades. Um polímero pode ser classificado como cristalino, semi-cristalino ou amorfo dependendo do grau de ordenamento do sistema. Polímeros cristalinos são aqueles onde as cadeias estão arranjadas dentro de cristais na macromolécula (região ordenada). Polímeros

amorfo são caracterizados por não apresentarem regularidade nos segmentos das cadeias, ou seja as cadeias não estão geometricamente orientadas (região desordenada). Enquanto que um polímero, a grande maioria, é classificado como semi-cristalino quando apresenta os dois tipos de regiões (ordenada e desordenada). A **Figura 3** representa hipoteticamente as possíveis formas de cristalização de um polímero. Nesta ilustração pode-se observar que o polímero cristalino apresenta temperaturas de fusão (T_m) e cristalização (T_c) e o polímero semicristalino além da T_m e T_c apresenta também a temperatura de transição vítrea (T_g). Entretanto o polímero amorfo apresenta apenas T_g .

Nos polímeros semicristalinos, a região cristalina existe sob a forma de domínios chamados de cristalitos ou lamelas, que se encontram limitados por regiões amorfas. Os cristalitos diferem dos cristais comuns por não apresentarem uma forma bem regular, por serem bem menores e por conterem muito mais imperfeições. As dimensões típicas de um cristalito são $100 \text{ \AA} \times 100 \text{ \AA} \times 200 \text{ \AA}$. Embora as cadeias individuais de um polímero possuam um comprimento de milhares de Angstroms, elas se alinham de um modo normal à superfície do cristalito. Isto significa que segmentos de no máximo 100 \AA de comprimento podem estar totalmente contidos em um cristalito e acima deste valor o segmento ultrapassa a superfície do cristalito. Estes cristalitos podem sofrer agregação formando estruturas esferulíticas.

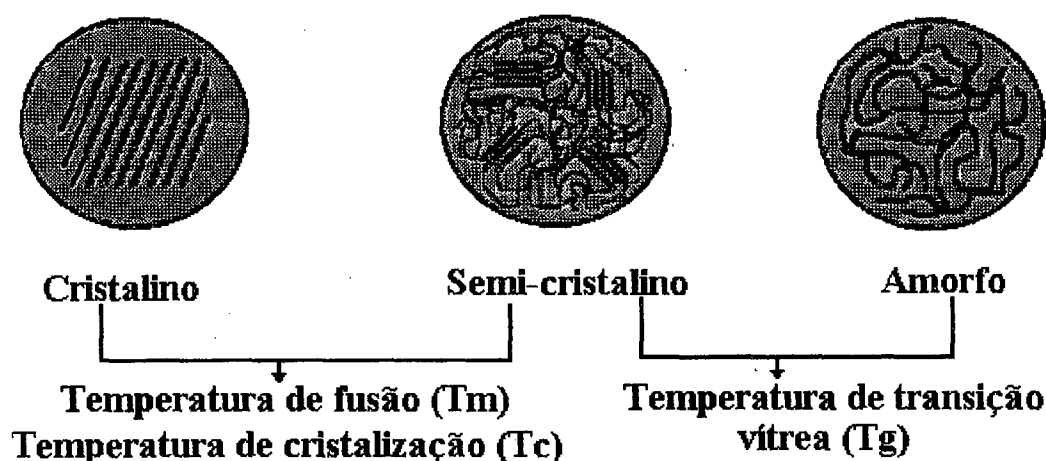


Figura 3: Representação hipotética das possíveis formas de cristalização de um polímero.

1.3- Propriedades dos Polímeros Estudados

Devido ao fato dos resultados encontrados em literatura referentes ao PET serem de interesse ao presente trabalho, visando com isso fins comparativos com PET-co-DEGT, no item a seguir são apresentadas algumas das propriedades do PET.

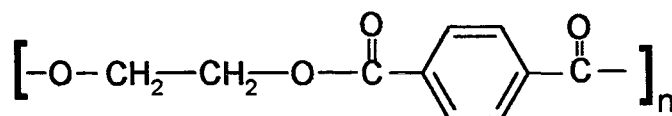
1.3.1- Poli(tereftalato de etileno) e Poli(tereftalato de etileno-co-dietilenoglicol tereftalato)

Poli(tereftalato de etileno) [PET] é um polímero semicristalino com excelentes propriedades requeridas para um plástico de engenharia,³¹⁻³⁵ tais como: excelentes propriedades elétricas e estabilidade dimensional, elevado módulo de escoamento viscoso e de rigidez, elevado calor de deflexão, boa resistência química

e ao atrito e durabilidade. Desta forma ele apresenta muitas aplicações tanto na área industrial (indústria textil, embalagens plásticas, suporte para fitas magnéticas, etc.) como na área biomédica.

O PET pode ser sintetizado por dois tipos de processos de polimerização: 1) transesterificação do dimetil tereftalato (DMT) e etileno glicol (EG), utilizando como catalisador óxido de antimônio ou titânio. 2) esterificação de ácido tereftálico (AT) e etileno glicol (EG) utilizando-se os mesmos catalisadores. Dauillard e colaboradores³⁶ em um estudo sobre a cristalização do PET, observaram que o conteúdo de dietileno glicol (DEG) varia com o processo de polimerização. Neste trabalho os autores observaram que o PET obtido a partir da transesterificação do DMT e EG (denotado de PETA) apresentava um conteúdo de DEG de 0,75% e polidispersão (M_w/M_n) 2,0; enquanto que para o polímero obtido a partir da esterificação do AT e EG (denotado PETB) o conteúdo de DEG foi de 1,05% e a polidispersão 2,5. Através das análises de DSC eles encontraram valores de temperatura de fusão (T_m) menores para as amostras de PETB, atribuindo este abaixamento a presença de DEG.

O PET (**Figura 4a**) é um polímero utilizado predominantemente na forma semicristalina na grande maioria dos estudos sobre suas propriedades e aplicações, tanto puro como componente de blendas, de hidrogéis, ou ainda, em redes poliméricas interpenetrantes (IPN's).^{35,37,38} No entanto, a forma amorfa pode ser observada quando dietileno glicol (DEG) (**Figura 4b**) está presente sob forma de copolímero aleatório, como é o caso de alguns PET comerciais.³⁹



(a)

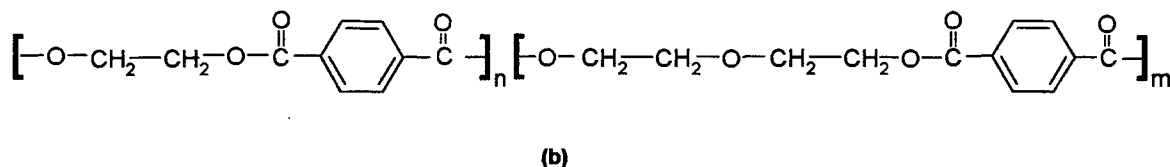


Figura 4: (a) unidade monomérica do PET

(b) unidade monomérica do PET-co-DEGT

Turi e Khanna⁴⁰ avaliaram a influência do conteúdo de DEG no comportamento térmico do PET. Eles trabalharam com amostras variando o conteúdo de DEG de 1,60 a 8,43%. Através da análise no DSC e medidas de viscosidade observaram diminuição nos valores de T_g , T_m e aumento da T_c e da viscosidade intrínscica $[\eta]$, com o aumento da percentagem de DEG. Os valores de T_g , T_m , T_c e $[\eta]$ para o polímero contendo 2,59% de DEG foram 77, 246, 162 °C e 0,91 g/dL respectivamente. Para o polímero contendo 8,43% de DEG foi encontrado 67, 222, 170 °C e 1,00 g/dL, respectivamente. A presença de dietileno glicol (DEG) no PET aumenta a flexibilidade da cadeia, devido ao elevado conteúdo alifático e /ou ligações éter, podendo levar a um abaixamento da temperatura de transição vítrea (T_g) do polímero. DEG também causa irregularidades estruturais na cadeia do polímero devido ao seu caráter de comonômero. Desta forma uma diminuição da T_m e inibição da cristalização pode ser esperada.

Patkar e Jabarin⁴¹ também estudaram o efeito da presença de DEG no comportamento da cristalização do PET. Eles observaram decréscimo na T_g , T_m e na cristalinidade do PET à medida que aumentava o conteúdo de DEG, sendo que o polímero em estudo apresentava um máximo de DEG de 2,94%. Os autores também observaram uma diminuição na densidade e aumento na viscosidade intrínscica do PET com o aumento da percentagem de DEG.

Richards e colaboradores⁴² realizaram um estudo sobre amorfização do PET. Neste trabalho as formas cristalina e amorfa foram caracterizadas por espectroscopia de infravermelho (**figura 5**), pois esta técnica é sensível as formas

conformacionais de sistemas poliméricos. O PET por exemplo, no estado cristalino, apresenta maior ordenação e planaridade das cadeias. Assim, os autores atribuíram a banda em 1340 cm^{-1} a configuração trans com relação aos grupos de etileno glicol. Entretanto para o estado amorfo é observado perda da planaridade e o desaparecimento da banda a 1340 cm^{-1} . O polímero utilizado em nosso trabalho não apresentou a banda característica da forma cristalina em 1340 cm^{-1}

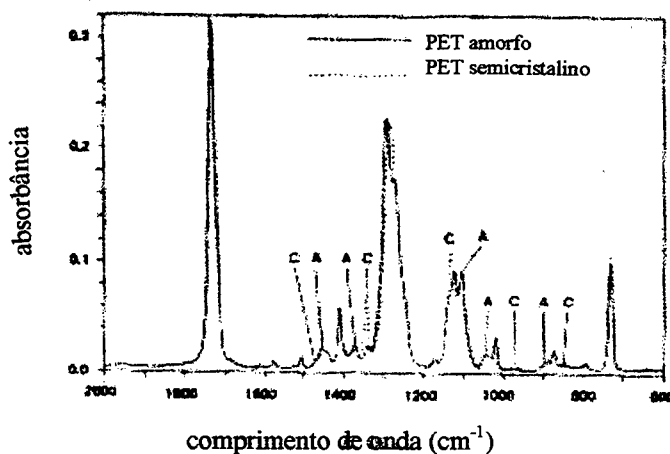


Figura 5: Espectro infravermelho reflexão absorção (IRRAS) dos filmes de PET amorfo e semicristalino. A indica as bandas de absorção características do PET amorfo e C indica bandas de absorção característica do PET semicristalino.⁴²

Na maioria dos trabalhos encontrados na literatura em que foi avaliada a miscibilidade do PET com outros polímeros as técnicas mais comumente utilizadas foram: DSC, DMTA, e SEM.

Martínez e colaboradores⁹ avaliaram a miscibilidade de blendas de poli(éter imida)/ poli(tereftalato de etileno) em diferentes composições. Através de DMTA eles observaram um único valor de Tg (temperatura de transição vítrea) independente da composição. Este resultado está em concordância com os obtidos previamente⁴³ para estas mesmas blendas, através de DSC, confirmando a miscibilidade deste sistema. As análises de microscopia eletrônica de varredura

(SEM) confirmaram considerações propostas a partir dos resultados do DSC e DMTA, através da morfologia observada.

A biocompatibilidade do PET torna-o uma matéria prima de interesse para área biomédica,^{44,45} com propostas de aplicações mais diversas tais como: lentes de contato, membranas de diálise, catéteres do tipo duas vias, membranas biosensores, componentes artificiais para válvula de coração, enxertos vasculares e matriz para regeneração de tecidos.⁴⁶ Sendo assim foi de nosso interesse realizar um estudo do ponto de vista químico e biológico com filmes de PET-co-DEGT e suas blendas para comparações com estudos anteriores com PET.⁴⁶

Kalfoglau e Skafidas²⁵ estudaram a compatibilidade de blendas de PET com sal de sódio ionômero de poli(etileno-co-ácido metilmetacrílico) [S] e a efetividade deste como compatibilizante na blenda de PET/polietileno linear de baixa densidade (LLDPE), através de técnicas como: DMA, microscopia óptica, DSC, SEM e FTIR. Eles concluíram que blendas PET/S são mecanicamente compatíveis em todas as composições, devido a interações químicas entre os componentes na região da interface quando a blenda é fundida. Evidências de que o ionômero pode ser utilizado como compatibilizante das blendas PET/LLDPE, foram observadas.

1.3.2- Poli(óxido de etileno)

Poli(óxido de etileno) [PEO] é um polímero semicristalino, hidrofílico e biocompatível⁴⁷⁻⁴⁹ (**figura 6**), o qual apresenta resistência à adsorção de proteínas, provavelmente devido a fatores tais como: baixa energia livre interfacial com a água, propriedades específicas em solução(solubilidade), conformação molecular em solução aquosa, hidrofilia e efeitos estéricos de estabilização.⁵⁰⁻⁵²



Figura 6: Unidade monomérica do PEO.

As proteínas são adsorvidas em quase todas as superfícies (corpo estranho) nos primeiros minutos de contato com o sangue. Assim muitos esforços têm sido feitos no sentido de minimizar ou eliminar a adsorção de proteínas. Superfícies que mostram mínima adsorção são importantes em muitas aplicações incluindo sistemas para estocagem de proteínas e de sangue, membranas para processos de separação, sensores, suportes para cromatografia, lentes de contato e ensaios imunológicos.⁵³ Desta forma, o fato do PEO apresentar resistência a adsorção de proteína, segundo alguns autores⁵², o torna interessante como componente de certas blendas poliméricas. Desta forma, torna-se importante o estudo de miscibilidade e compatibilização de suas blendas.

Alsalah e Qudan⁵⁴ estudaram o comportamento térmico e morfológico de blendas de poli(oxi de etileno) [PEO] e poli(estireno-co-anidrido maleico) [SMA] preparadas pelo método de coprecipitação. As técnicas utilizadas para análises foram : calorimetria diferencial de varredura, termogravimetria e microscopia óptica. Eles observaram que esta blenda é miscível quando o conteúdo de SMA foi superior a 80 % e também que a temperatura de fusão, bem como a cristalinidade, dependem da composição dessas blendas. A estabilidade térmica das blendas foi aumentada, sendo maior que a do PEO e SMA puros.

Zhao e colaboradores⁵⁵ estudaram o comportamento térmico e morfológico de blendas preparadas pela mistura em solução de quitosana e PEO, através de DSC e SEM. Os resultados preliminares indicaram que a temperatura de fusão e cristalinidade dependem da composição dessas blendas, e que exibem valores mínimos quando o conteúdo de quitosana é de 50 %.

Em função da biocompatibilidade do PEO, redes poliméricas têm sido preparadas para muitas aplicações na área biomédica. Uma das possíveis aplicações é como substituto temporário de pele para queimaduras graves. Redes poliméricas de PEO com uretana foram estudadas por Beele e colaboradores.⁵⁶ Este material foi adicionado a culturas de pele humana de adulto e de embriões de frango. Um ligeiro efeito tóxico foi observado, que segundo os autores pode

ser devido a degradação enzimática da rede polimérica por enzimas no meio de cultura que provocam um metabolismo tóxico.

Este polímero também é utilizado na produção de hidrogéis⁵⁷, para sistemas de liberação controlada de drogas, devido a sua afinidade por água e sua solubilidade, dependendo da temperatura.

1.4- Aplicações na Área Biomédica

Tem-se observado crescente utilização de produtos médico-hospitalares, envolvendo uma gama abrangente de matérias primas, principalmente poliméricas^{5,58}. A Tabela 1⁵⁹ apresenta algumas dessas matérias primas bem como suas aplicações. Os materiais usados para implantes no corpo humano dependem de sua aplicação final. Por exemplo, materiais usados para substituir tecido mole são muito diferentes dos usados para substituir tecido duro, ou daqueles usados para fabricação de instrumentos médicos.

Os polímeros para aplicações na área biomédica e especificamente para materiais de implantes devem satisfazer um número considerável de requisitos tais como:⁶⁰

- Reprodutibilidade na produção do material com elevada pureza;
- Serem fabricados na forma desejada sem sofrer degradação ou qualquer tipo de mudança;
- Ter propriedades físicas, químicas e mecânicas requeridas para boa performance de suas funções;
- Serem esterilizados sem mudarem suas propriedades ou forma;
- Não devem ter suas propriedades físicas, químicas e mecânicas alteradas pelo meio biológico a menos que o material seja propositadamente designado como biodegradável;
- Não devem apresentar efeitos adversos sobre o local implantado.

- *Materiais em contato com tecidos:*

- Não devem induzir processos inflamatórios e nem atuar como corpo estranho;
- Não podem ser carcinogênicos, mutagênicos teratogênicos ou tóxicos.

- *Materiais em contato com o sangue deverá:*

- Não induzir trombozes ou aderências nem interferir no mecanismo de coagulação normal;
- Não alterar a configuração ou estabilidade de materiais celulares ou solúveis no sangue que possam levar a fragilidade da célula ou reações alérgicas, hipersensitivas ou tóxicas.

Tabela 1: Aplicações Biomédicas de Materiais Poliméricos⁵⁹

Material Polimérico	Aplicações Biomédicas	Material Polimérico	Aplicações Biomédicas
	Hemodiálises		Hemodiálises
Derivados de Celulose	Sistemas para liberação controlada	Hidrogéis	Pulmões artificiais Sistemas de liberação controlada lentes de contacto
Resinas Epóxi	Encapsulação Materiais de recobrimento	Poli(acrilonitrila) e copolímeros	Hemodiálises recobrimento de feridas e queimaduras
Policarbonato	Implantes para crânio Membranas de hemodíalise Pulmões artificiais	Poli(tereftalato de etileno)	Enxertos vasculares Matriz para regeneração de tecidos
Poliamidas	Microencapsulação de curta duração Células artificiais	Polisiloxanas	Juntas de dedo Membranas para pulmões artificiais Próteses de mamas Enxertos vasculares Catéteres
Polietileno	Próteses crista ilíaca Conexão de fraturas ósseas e para rins artificiais	Poli(vinil álcool)	Membranas de hemodiálises e para recobrimento de queimaduras

Os materiais poliméricos podem ser divididos em quatro principais categorias, dependendo da resposta desse material quando implantado:⁵⁹

- 1) O material é tóxico ou libera alguma substância que destrói células e tecidos vizinhos;
- 2) O material é biologicamente inerte, e uma capsula fibrosa não aderente pode se formar ao redor do material implantado (encapsulação);
- 3) O material é bioativo, ocorre aderência, pois ligações interfaciais se formam;
- 4) O material é biodegradável, ocorre degradação e substituição do material pelo hospedeiro.

Muitas reações não hemolíticas, próprias de transfusões de concentrados de hemáceas, são causadas pela presença de leucócitos e plaquetas no sangue a ser usado na transfusão. O paciente que receberá a transfusão poderá desenvolver anticorpos contra estas células sanguíneas. Para evitar este tipo de complicação, é prudente o uso do concentrado de hemáceas pobre em leucócitos e plaquetas. Nas transfusões se faz necessário o uso de um filtro que retenha os leucócitos e plaquetas, mas que deixe passar as hemáceas sem alterá-las. Pensando nisso Cenni e colaboradores⁶¹ estudaram a citotoxicidade do polibutileno tereftalato e sua capacidade de evitar a hemocoagulação para ser empregado como filtros em hemodiálises.

Desai e Hubbell⁴⁵ reportaram um estudo sobre aplicações na área biomédica de filmes de PET quando impregnados superficialmente com PEO através da técnica chamada de redes superficiais interpenetrantes (SPIN).⁴⁴ Através de análises como espectroscopia fotoeletrônica de raio-X (XPS) e RMN os autores observaram que a incorporação de PEO na superfície do PET foi elevada. Eles também demonstraram através de ensaios biológicos que este material apresenta uma extraordinária resistência à adesão celular. Em estudos posteriores, realizados por estes mesmos autores, foi avaliada a resposta dos implantes intraperitoniais destes materiais poliméricos,⁴⁶ e concluíram que a

presença do PEO, mesmo que superficial, foi capaz de inibir a superfície do PET ao desenvolvimento de processos inflamatórios e crescimento de fibroblastos, por diminuição da adesão celular.

Tang e Eaton⁶² também estudaram a resposta inflamatória do biomaterial PET quando implantado no peritônio de camundongos BALB/c. Neste estudo, eles observaram que um grande número de fagócitos (principalmente macrófagos) são atraídos para a superfície do material implantado. Assim é de nosso interesse um estudo comparativo com blendas de PET-co-DEGT, onde há maior interação entre os polímeros, e não apenas uma modificação a nível de superfície, pois o comportamento de adsorção de macromoléculas em geral e de proteínas em particular, é de grande interesse para aplicações em áreas como: tecnologia de alimentos, biomedicina e biotecnologia.

1.5- Objetivo do Trabalho

Este trabalho teve como objetivo principal avaliar a possível aplicação das blendas dos biopolímeros, poli(tereftalato de etileno-co-dietileno glicol tereftalato)/ poli (oxi etileno) [PET-co-DEGT/PEO], na área biomédica. Para tanto estes polímeros foram caracterizados por FTIR e H-RMN, bem como foi realizado um estudo da miscibilidade desses polímeros através de técnicas calorimétricas e medidas de densidade. Também foram realizados ensaios imunológicos, *in vivo*, através de implantes em camundongos e *in vitro*, pelos testes de adesão de macrófagos e contagens de leucócitos e plaquetas, a fim de se observar a existência ou não de processos inflamatórios, ou algum outro tipo de resposta do hospedeiro ao material implantado. Este estudo foi desenvolvido no laboratório de físico-química-UFSC, sob a orientação do Dr Alfredo T. Nunes Pires e no laboratório de imunologia-UFSC sob a co-orientação da Dr^a Sônia Carobrez.

CAPÍTULO II

2- Parte Experimental

2.1- Equipamentos e Técnicas Utilizadas

Para a realização deste trabalho e especialmente caracterização dos materiais e tratamento dos dados foram utilizados os seguintes equipamentos:

- *Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC)* : Um calorímetro diferencial de varredura DSC50-Shimadzu foi utilizado para aquisição e análise de dados. Este equipamento está acoplado a um microprocessador para programação dos modos de aquecimento e resfriamento, um módulo de processamento de dados interfaciado (TA50-WSI) e a uma impressora. A aquisição de dados, como cálculos de áreas parciais e integração de picos são realizadas por softwares que acompanham o equipamento.

- *Análise Termogravimétrica (TG)*: Uma termobalança de alta sensibilidade da Shimadzu TGA-50 acoplada a um microprocessador para programação dos modos de aquecimento e resfriamento e interfaciada com um sistema “data station” TA50-WSI e a uma impressora, foi utilizada para aquisição e tratamento dos dados.

- *Análise Dinâmico Mecânica (DMA)* : As medidas das propriedades mecânicas foram realizadas em um equipamento DMA7-Dynamic Mechanical Analyzer da Perkin Elmer. Este equipamento está acoplado a um microprocessador para programação dos modos de aquecimento e resfriamento e um módulo de processamento de dados interfaciado, pertencente ao Grupo de Nuevos Materiales- Prof. Dr. Issa Katime- Espanha.

- *Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)*: o equipamento utilizado neste trabalho foi um Perkin Elmer modelo 16 PC.
- *Ressonância Magnética Nuclear Próton (RMN-¹H)*: o equipamento utilizado neste trabalho foi um espectrômetro de 200 MHz da Brücker AC.
- *Microscopia Eletrônica de Varredura (SEM)*: metalizador modelo P- S2 Diode Sputtering System fabricado pela SI (International Scientific Instruments), para recobrir as amostras com uma fina camada de ouro. O SEM que foi utilizado neste trabalho é da marca Philips modelo XL 30 e pertence ao laboratório de materiais(LABMAT)-UFSC.
- *Microscópio Óptico (MO)*: microscópio óptico Jeneval (Carl Zeiss-Jena) com polarizadores cruzados.
- *Refratômetro*: Carl Zeiss - Jena
- *Bomba Peristáltica*: Milan, modelo 202
- *Prensa Hidráulica*: Ico comercial SA., modelo PHS 15. Acoplada a um controlador de temperatura da Micro -Química.
- *Balança Digital* : balança digital da Mettler, modelo AE 100 (com precisão de 0,0001 g).
- *Banho Termostatizado*: Micro-Química, modelo MQBT 299-20 (precisão $\pm 0,1^{\circ}\text{C}$).
- *Estufa a Vácuo*: FANEM, modelo 099 EV.

- *Microscópio Contraste de Fase (MCF)*: Carl-Zeiss - Jenamed, pertencente ao laboratório de biologia celular-CCB-UFSC.

2.1.1- Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC)

A escala de temperatura do instrumento foi calibrada utilizando Índio como padrão que tem calor de fusão bem definido ($\Delta H = 6,96 \text{ cal/g}$ e temperatura de fusão de $156,6 \text{ }^\circ\text{C}$). A taxa de aquecimento foi de $20 \text{ }^\circ\text{C/min}$, sob fluxo constante de nitrogênio (25 mL/min). Todos os dados obtidos nas análises foram para segunda corrida de aquecimento.

Esta técnica foi utilizada para avaliar a miscibilidade das blendas poliméricas, bem como para sua caracterização, pois fornece valores de propriedades térmicas como temperatura de transição vítrea (T_g); temperatura de fusão cristalina (T_m); temperatura de cristalização (T_c) e entalpia de fusão (ΔH_m). A **Figura 7** ilustra um comportamento típico de um termograma de DSC, onde se observa eventos de natureza endotérmica e exotérmica.

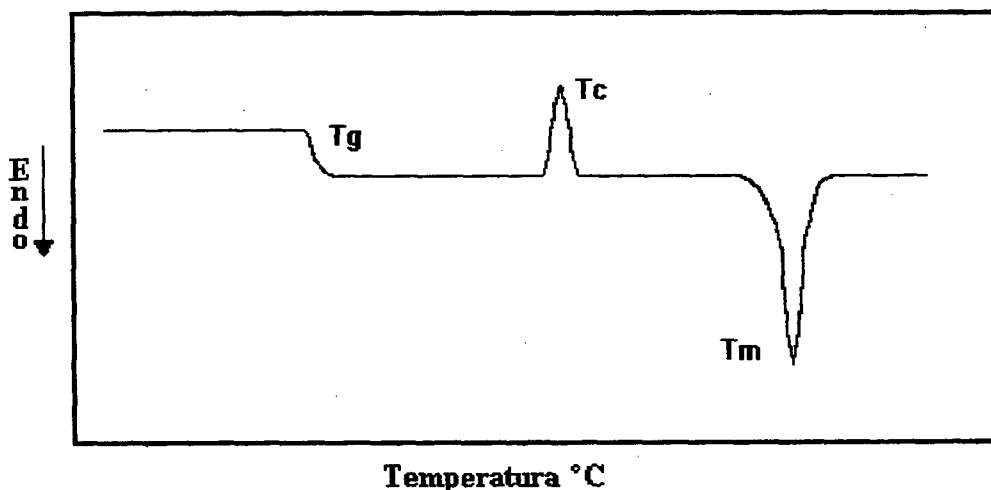


Figura 7: Termograma característico de um DSC.

2.1.2- Análise Termogravimétrica (TG)

TG é uma técnica para medida das mudanças na massa de uma amostra em função da temperatura e tempo. Na prática os ítems que podem ser medidos incluem: evaporação, sublimação, decomposição por oxidação ou redução, adsorção e desorção de gases.

Neste trabalho foi empregada esta técnica para avaliar a estabilidade térmica de todos os materiais poliméricos em estudo e como esta estabilidade é afetada pela variação na composição das blendas. A **Figura 8** ilustra dois tipos característicos de um termograma de TG, onde temos um caso em que um único evento térmico está sendo monitorado (a) e uma outra situação onde mais de um evento térmico está sendo monitorado (b).⁶³

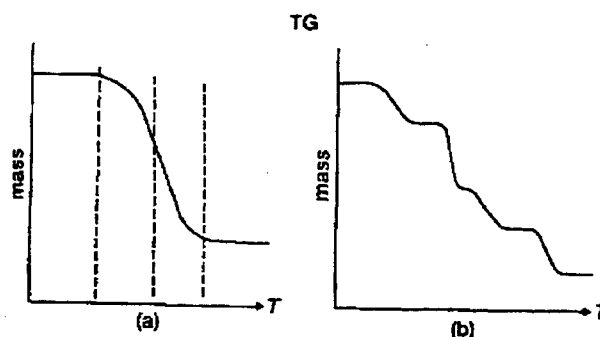


Figura 8: Termograma típico de TGA. (a) curva monomodal; (b) curva polimodal.⁶²

2.1.3- Análise Dinâmico Mecânica (DMA)^{64,65}.

Esta técnica é utilizada para caracterização de materiais através de seus movimentos moleculares pela aplicação de tensão mecânica na amostra que produzirá uma deformação. O módulo de elasticidade ou módulo de Young, E , corresponde a inclinação da reta obtida apartir do gráfico de tensão-compressão (σ) vs deformação ($\lambda - 1$). Onde λ é a razão entre o comprimento deformado (L) e o comprimento inicial (L_0). As mesmas medidas realizadas serviram para calcular o

módulo de compressão, G , a partir da inclinação da reta obtida do gráfico de σ vs $(\lambda-\lambda^2)$. Para as medidas, as amostras das blendas e dos polímeros puros foram preparadas na forma de discos cujas dimensões como altura e diâmetro foram determinadas com um micrômetro. Todas as análises foram realizadas em uma única temperatura de 30 °C. As velocidades de varredura empregadas para cada medida foram 50, 100 e 200 mN/min e a tensão aplicada variou de 0 a 2000 mN, a velocidade constante.

2.1.4- Espectroscopia na Região do Infravermelho (FTIR)

A região do infravermelho do espectro eletromagnético é a região onde está localizada a maior parte da energia das vibrações moleculares. As vibrações de átomos ou de grupos funcionais de um dado composto têm frequência "característica", permitindo assim, atribuir a substância, a classe correspondente de compostos. Devido a riqueza em bandas de absorção de boa resolução, o método é apropriado para fornecer as informações necessárias sobre a estrutura da molécula.

A espectroscopia de infravermelho tem sido muito utilizada não só para caracterizar a estrutura molecular de um polímero através da identificação de seus grupos funcionais, mas também para caracterizar interações dipolares e ligações de hidrogênio nestes sistemas poliméricos,^{18,66} através do deslocamento de bandas de absorção de grupos OH (3200 - 3600 cm^{-1}), carbonílicos (1640 - 1870) cm^{-1} e NH (3300 - 3500 cm^{-1}), é possível avaliar a miscibilidade entre os polímeros.

2.1.5- Microscopia Eletrônica de Varredura (SEM)

A microscopia eletrônica de varredura (SEM) tem como principal aplicação a observação da superfície da amostra. Apresenta algumas vantagens em relação à microscopia óptica, como maior resolução e maior profundidade de campo, o que permite a observação da amostra em três dimensões.⁶⁷

SEM é uma técnica muito utilizada no estudo da morfologia de polímeros. Em blendas poliméricas a observação da microestrutura interna e da superfície da amostra através da SEM resulta em micrografias com imagens tridimensionais. Isto

permite estudar o comportamento da morfologia resultante, permitindo com isso avaliar alterações na superfície do material.

A preparação da amostra é mais simples quando comparada com a microscopia eletrônica de transmissão, porque a análise é topográfica, o que torna a espessura da amostra um fator secundário. As amostras foram coladas em um porta amostra fixadas com cola de prata e transportadas para um metalizador, onde foram recobertas com uma fina camada de ouro, para tornar a superfície condutora. Após este procedimento as amostras estão preparadas para a análise no SEM.

Esta técnica foi empregada com a finalidade de avaliar as possíveis alterações ocorridas nas superfícies dos filmes que foram implantados em camundongos.

2.1.6- Microscopia Óptica de Luz Polarizada

Uma pequena porção da amostra das blendas PET-co-DEGT/PEO ou do polímero puro PEO foi colocada entre duas lamínulas de vidro e submetida ao aquecimento acima da temperatura de fusão do componente semicristalino e resfriada a temperatura ambiente para analisar no microscópio óptico como o grau de cristalinidade das blendas variava em função da composição das mesmas.

2.1.7- Medidas de Densidade

As medidas de densidade das blendas poliméricas foram realizadas utilizando-se uma coluna de gradiente de densidade de um metro de altura, em um sistema termostaticado a 20 °C como mostra o esquema da **Figura 9**. As amostras são colocadas no topo da coluna, tomando-se o cuidado de evitar a presença de bolhas de ar nas amostras.

Uma solução de sacarose de concentração conhecida (densidade maior) é colocada no recipiente "A" conectado pela parte inferior ao recipiente "B" contendo água pura (densidade menor). No recipiente "A" coloca-se ainda um agitador para homogeneizar a solução. A solução é transferida do recipiente "A" para a coluna através de uma bomba peristáltica. A medida que o nível da solução do recipiente "A" diminui a água contida no recipiente "B" é transferida para o recipiente "A"

devido ao princípio dos vasos comunicantes, diluindo cada vez mais a solução de sacarose. Utiliza-se a solução de sacarose na obtenção da coluna devido ao baixo custo, facilidade de preparação e principalmente pelo fato das blendas possuírem valores de densidade intermediários entre esta solução de sacarose e a água pura.

A calibração da coluna de densidade, ou seja, a determinação da densidade em função da altura é feita através de medidas de índice de refração. Assim obtém-se uma curva de calibração de índice de refração vs altura, pela variação da concentração da solução de sacarose na coluna. A densidade correspondente aos índices de refração medidos foi obtida através de valores tabelados.⁶⁸

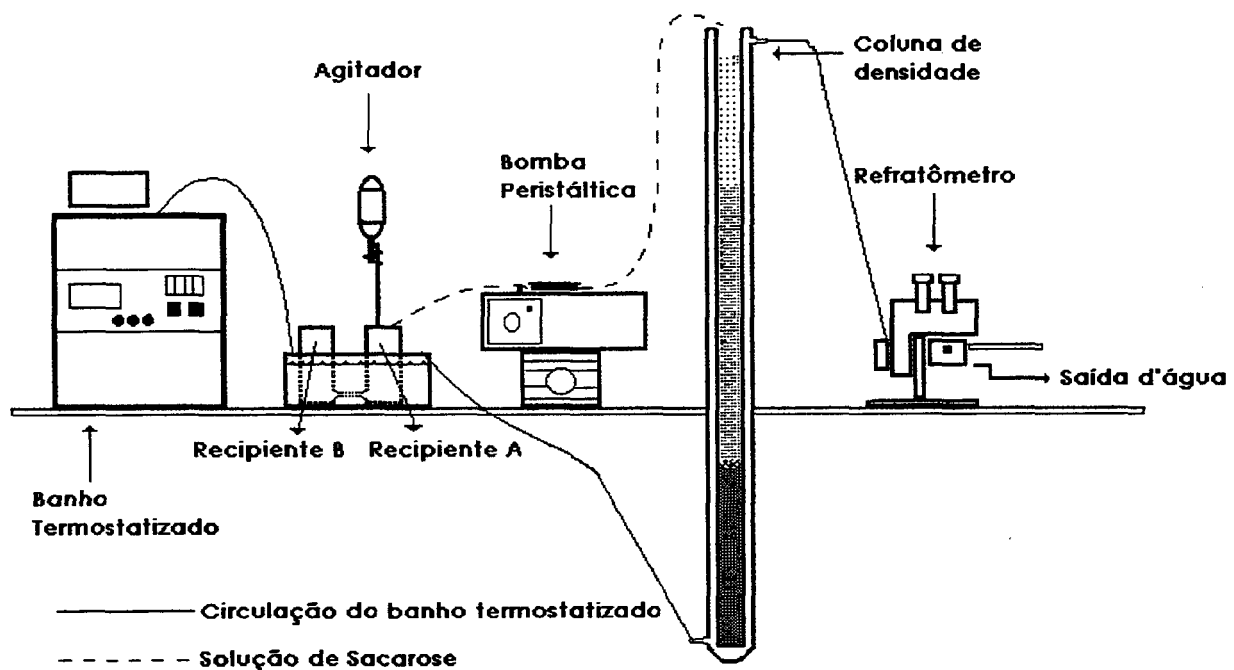


Figura 9: Esquema representativo da construção da coluna de gradiente de densidade.

2.1.8- Ensaios de Lixiviação

Este experimento foi realizado com a finalidade de verificar se ocorre lixiviação do PEO da blenda PET-co-DEGT/PEO, ou seja se o PEO na blenda é solúvel em meio aquoso sob determinadas condições de tempo e temperatura.

O procedimento consistiu em manter filmes do polímero puro e das blendas, previamente pesados, em meio aquoso (termostatizado) em um intervalo de temperatura de 20,0 a 40,0 °C (intervalos de 5 °C). O período de tempo em que a amostra foi mantida em meio aquoso também variou, sendo que o tempo mínimo para retirada da amostra foi de 2 h e o tempo máximo de um mês. Após a retirada da amostra do meio aquoso, esta foi submetida a um processo de secagem a vácuo a temperatura de 45 °C até peso constante.

Assim foi possível comparar a massa inicial da amostra com a massa após o ensaio de lixiviação e, desta forma, tecer considerações sobre a variação do conteúdo de PEO na blenda, após tratamento em meio aquoso.

2.1.9- Medidas de Ângulo de contato

Esta técnica foi empregada com a finalidade de avaliar o comportamento hidrofílico e/ou hidrofóbico dos filmes de PET-co-DEGT e de suas blendas, após estas amostra terem sido submetidas a um tratamento em meio aquoso por diferentes tempos em diferentes temperaturas (ensaio de lixiviação, item 2.1.8).

Quando se coloca uma gota de líquido sobre uma superfície sólida, ela poderá se espalhar em maior ou menor grau, e esta tendência é determinada pela interação entre duas fases consideradas. O grau de interação entre um líquido e um sólido e o espalhamento do líquido sobre a superfície do sólido, decorrente desta interação, é caracterizado pelo ângulo de contato.

Se no contato com um sólido a segunda fase é um líquido e a terceira é um gás, o ângulo de contato (θ) é convencionalmente definido por ser medido através do líquido. Observando a **Figura 10** temos que $\theta = 0^\circ$ ocorre quando há uma tendência espontânea do líquido a espalhar-se completamente sobre a superfície em que está exposto, e portanto $\theta = 180^\circ$ indica uma tendência ao mínimo contato entre

as superfícies do sólido e do líquido. O ângulo de 90° é chamado ângulo de contato limite, usado arbitrariamente como critério para decidir se um líquido molha ou não a superfície sólida.⁷⁰ Teremos ângulo de contato nulo quando as forças de atração entre líquido e sólido forem iguais ou maiores que as forças de atração entre líquido e líquido. Teremos ângulo de contato finito quando o líquido adere ao sólido com força menor do que a força que causa sua própria coesão.⁷⁰

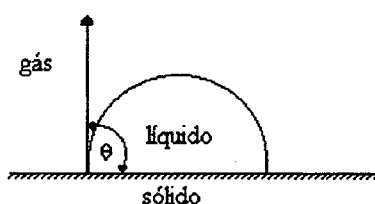


Figura 10: Representação de uma gota d' água sobre uma superfície sólida, e o ângulo de contato respectivo.

Para a determinação do ângulo de contato neste trabalho, o filme da amostra foi colocado em uma plataforma com movimento vertical. Foi utilizado uma filmadora de vídeo-cassete acoplada a um sistema de lentes, capaz de ampliar o tamanho da gota d'água e posteriormente gerar sinais para um dispositivo de saída (monitor de TV), conforme apresentado no esquema abaixo (Fig. 11). A medida do ângulo de contato da gota com a superfície do filme polimérico, foi feita no vídeo com auxílio de régua e um transferidor.

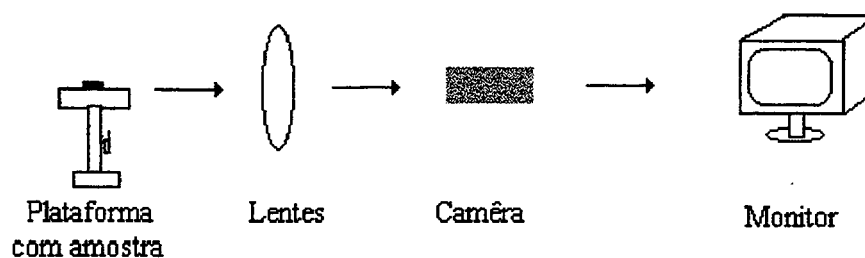


Figura 11: Esquema representativo da aparelhagem utilizada para medição de ângulo de contato.

A determinação experimental do ângulo de contato é dificultada em virtude dos seguintes fatores:

- A contaminação da superfície do líquido,
- A heterogeneidade inerente as superfícies sólidas,
- Obtenção de uma superfície sólida limpa e completamente uniforme (plana);
- Efeito de histerese. Este fenômeno está relacionado com a variação do ângulo de contato entre o avanço do líquido (θ_a) sobre uma superfície seca e o retrocesso (θ_r) de uma superfície úmida.

Portanto na hora de se realizar as medidas, deve-se ter em conta todos esses fatores. Medidas de ângulo de contacto tem mostrado uma grande importância prática no estudo de superfícies, principalmente no que se refere a interações dessas com um determinado líquido.⁶⁹ Assim, o ângulo de contato em uma superfície sólida dá indicação do seu grau de molhabilidade, o qual reflete sua natureza hidrofílica ou hidrofóbica quando o líquido for a água.

2.1.10- Determinação da Massa Molar

Existem muitas técnicas que podem ser empregadas para determinação da massa molecular de um polímero, tais como: crioscopia, ebulliometria, viscosimetria, osmometria, ultracentrifugação, espalhamento de luz e cromatografia de permeação em gel (GPC). Algumas fornecem a massa molar ponderal média (M_w), enquanto

outras fornecem a massa molecular numérica média (M_n). Entretanto, a cromatografia de permeação em gel pode fornecer valores de M_w e M_n simultaneamente. Desta forma, obtém-se a polidispersão do polímero (M_w/M_n). Neste trabalho a técnica utilizada para determinação da massa molecular foi a viscosimetria.

- Viscosimetria

É um método para obtenção da massa molar viscosimétrica (M_v), a partir da equação de Mark-Houwink, e de maneira indireta M_n ou M_w dependendo dos valores das constantes k e a .⁷¹

$$[\eta] = k \cdot M_v^a \quad (2.1)$$

Onde: $[\eta]$ = Viscosidade intrínseca

a e k = são constantes que dependem do sistema polímero-solvente e da temperatura (constantes de Mark-Houwink).

Assim, os valores experimentais são obtidos através de viscosímetros, em geral do tipo Ostwald ou de Ubbelohde. Mede-se o tempo de escoamento de um volume, através de um capilar, de uma solução de polímero e de seu solvente, a temperatura constante. Os tempos de escoamento devem estar entre 100 e 200 s. Esta técnica é indicada para massas moleculares na faixa de 10.000 a 100.000.

Os parâmetros comumente empregados em viscosimetria são:

Viscosidade relativa: $\eta_r = \eta / \eta_0 \approx t / t_0$ (considerando sistemas bastante diluídos)

Viscosidade específica: $\eta_{sp} = \eta_r - 1 = (\eta - \eta_0) / \eta_0 \approx (t - t_0) / t_0$

Viscosidade inerente: $\eta_{inh} = (\ln \eta_r) / c$

Viscosidade intrínseca: $[\eta] = \lim_{c \rightarrow 0} [\eta_{inh}]$

Onde: η_0 = viscosidade absoluta do solvente

η = Viscosidade absoluta da solução

t = tempo de escoamento da solução (s)

t_0 = tempo de escoamento do solvente (s)

c = concentração da solução (g/dL)

Na prática a viscosidade intrínseca é obtida a partir do gráfico da viscosidade inerente vs concentração, extrapolando-se para concentração zero a reta obtida, como mostra a **Figura 12**.

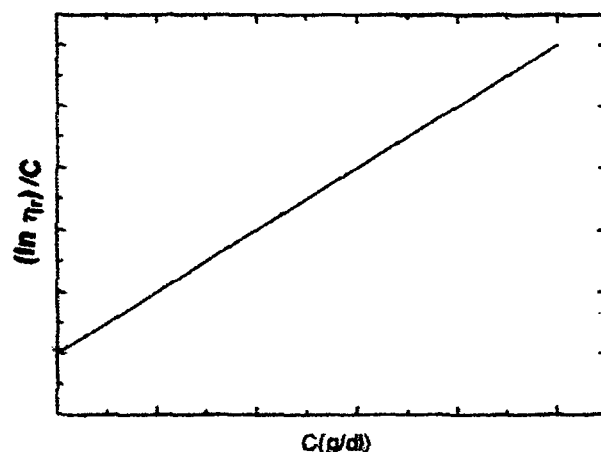


Figura 12: Variação da viscosidade inerente com a concentração⁷¹.

2.2- Materiais Poliméricos e Reagentes utilizados

- *Poli(tereftalato de etileno-co-dietileno glicol terftalato)* :

PET-co-DEGT foi cedido gentilmente pelo Prof. Inoue Takashi, Institute of Technology-Tokyo .

-*Poli(tereftalato de etileno)*:

PET Comercial, foi obtido da Aldrich. Massa molar 11.130 g/mol.

-Poli(oxi etileno):

PEO Comercial, foi obtido da Aldrich. Massa molar 200.000 g/mol

-Solução salina tamponada de fosfato (PBS) de pH=7,2

- Meio de cultura Dulbecco's Modified Eagle (DMEM).

-Enzima Hialuronidase da Sigma Chemical Co.

- o-Clorofenol:

Comercial da Aldrich, foi utilizado como solvente para a determinação da massa molecular do polímero por viscosimetria.

2.3- Preparação das Blendas

2.3.1- Preparação das Blendas

As blendas foram obtidas pelo método de fusão, em uma extrusora acoplada a um controlador de temperatura. Nesta extrusora, a uma temperatura de 265⁰C, primeiramente foi colocado o PET-co-DEGT. Após o amolecimento (tornou-se viscoso) deste, foi adicionado o polímero de Tm mais baixa (PEO) e mantido sob agitação durante 10 minutos. Transcorrido este período a blenda foi transferida para uma placa de teflon e obtido um filme em uma prensa hidráulica. A porcentagem em massa de PEO nas blendas variou de 5 a 90%.

2.4- Ensaios Imunológicos

Para avaliar o comportamento do material polimérico do ponto de vista biológico foram realizados ensaios imunológicos *in vitro* e *in vivo*.

2.4.1- Implantes em Camundongos

Para avaliar a resposta imunológica de um organismo vivo na presença de um corpo estranho, neste caso um material polimérico, filmes 0,5 x 0,5 cm de PET-co-DEGT puro e das blendas de PET-co-DEGT/PEO, (95/5 e 75/25) foram implantados no peritônio de camundongos isogênicos BALB/c, em condições assépticas. Para cada tipo de filme polimérico foram utilizados nove camundongos. Estes animais foram anestesiados por inalação com éter em dosagem suficiente para mantê-los anestesiados por 60 min. A região abdominal do camundongo foi lavada com etanol e uma pequena incisão de aproximadamente 10 mm foi feita no peritônio, onde as amostras dos polímeros foram introduzidas. Após, o local foi suturado e os animais foram alimentados por 7, 15 e 30 dias. Transcorrido este período, os camundongos foram sacrificados e os filmes dos polímeros foram retirados para análise visual e microscópica.

2.4.2- Avaliação do Comportamento dos Filmes Poliméricos em Presença da Enzima Hialuronidase

a) Preparação da Solução de Hialuronidase :

1 mg de hialuronidase (Sigma Chemical-Co, St. Luis) foi dissolvido em 10 mL de uma solução 0,15 M de PBS.

b) Avaliação do comportamento dos filmes, pós implante, na presença da enzima hialuronidase :

As amostras dos filmes implantados (PET-co-DEGT e blendas 95 / 5 e 75/25) foram incubados em uma solução de hialuronidase termostaticada a 37 °C por um tempo de digestão de 16 h. Após este período os filmes foram retirados e secos com jato de ar frio, para serem posteriormente analisados no SEM. Como controle foram usadas amostras dos filmes não implantados, mas que também foram incubados em solução de hialuronidase.

2.4.3- Adesão de Macrófagos

O teste para adesão de macrófagos foi realizado *in vitro*, onde todo material utilizado, foi esterilizado em autoclave.

O procedimento para avaliar a adesão de macrófagos na superfície dos filmes, consistiu em: injetar 3 mL de uma solução salina esteril (0,85%) na cavidade peritoneal do camundongo BALB/c. Após três minutos os animais foram sacrificados por deslocamento cervical. O abdômen do animal foi massageado por um minuto. Passado este tempo, o fluido rico em células foi coletado da cavidade peritoneal, depositado em um tubo plástico e centrifugado durante 2 min a 1000 rpm. Após o precipitado foi ressuspensão em 1 mL de meio de cultura "Dulbecco's Modified Eagle Medium" (DMEM). A seguir 0,5 mL destas células foram colocadas em placas de cultura estéreis, onde em cada poço foi colocado um tipo de filme polimérico.

As amostras foram mantidas neste meio por 3 h a 37°C em estufa sob atmosfera contendo 5% de CO₂. Transcorrido este período as amostras foram analisadas e fotografadas em um microscópio contraste de fase.

2.4.4- Contagem de Plaquetas e Leucócitos

2.4.4.1- Preparação do Plasma Rico em Plaquetas (PRP)

Para obtenção do plasma rico em plaquetas, de acordo com a técnica descrita por Cenni e colaboradores⁶¹, foram coletados 5 mL de sangue total de camundongos BALB/c em uma seringa contendo uma solução anticoagulante de EDTA (5%). A proporção do volume de sangue total para solução de EDTA foi de 9:1. O PRP foi obtido por centrifugação em 1200 rpm por 10 min a temperatura ambiente.

2.4.4.2- Contato entre o Material Polimérico e PRP

De acordo com a técnica descrita por Cenni e colaboradores⁶¹, 200 µL de PRP foram colocados em um tubo de microcentrifuga (Eppendorf) contendo um

filme do material polimérico de dimensões 0,7 x 0,5 cm. Como controle foi utilizado um Eppendorff contendo somente PRP. Os Eppendorfs foram incubados por 30 min em banho-maria tipo Dubnoff, termostatizado a 25°C. Passado este período de contato, o filme foi retirado do PRP e os testes de contagem de células nas alíquotas foram realizados.

2.4.4.3- Contagem de Plaquetas

(a) Preparação da solução diluidora:

Para preparação da solução diluidora, 0,5 g de oxalato de amônio ($\text{NH}_4\text{C}_2\text{O}_4$) e 20 μL de solução 1 % de azida sódica (NaN_3) foram colocados em um balão volumétrico de 50 mL de capacidade, onde foi adicionado água deionizada q.s.p.

(b) Contagem de Plaquetas :

Em um tubo de ensaio foram misturados 1,9 mL de solução diluidora e 20 μL de PRP e deixado em repouso por 5 min. A seguir, uma câmara de Neubauer foi preenchida com esta solução e deixada em repouso em câmara umida por 10 min. Transcorrido este período de tempo, foi feita a contagem do número de plaquetas por mm^3 em um microscópio óptico.

2.4.4.4- Contagem de Leucócitos

(a) Preparação da solução diluidora:

Em um balão volumétrico de 100 mL de capacidade foram colocados 8,2 mL de HCl p.a. e o volume completado com água deionizada

(b) Contagem de Leucócitos

Os leucócitos foram isolados de acordo com o método descrito por Gallagher e colaboradores.⁷³ O sangue total (ST) foi coletado de camundongos BALB/c por

punção na presença de anticoagulante EDTA(5%) e centrifugado em gradiente de Ficoll-Hypaque (pharmacia). Em um tubo de ensaio foram colocados 40 μ L de solução diluidora e 20 μ L de leucócitos. Após homogeneização, a solução foi deixada em repouso por 2 min. A seguir homogeneizou-se novamente e esta solução foi colocada em uma câmara de Neubauer até o limite de sua capacidade. A contagem do número de leucócitos por mm^3 foi feita utilizando-se um microscópio óptico

CAPÍTULO III

3- Resultados e Discussão

3.1- Caracterização dos Polímeros Puros

3.1.1- Determinação da Massa Molar do PET-co-DEGT por Viscosimetria

A viscosidade intrínseca do PET-co-DEGT foi determinada em soluções de o-clorofenol, utilizando-se viscosímetro de Ostwald, em um banho termostaticado a 25 °C. O valor de $[\eta]$ obtido foi de 1.92 dL/g. Considerando-se $a=0.73$ e $k = 6,56 \times 10^{-4}$ o M_v obtido foi de 55.760. Como os valores das constantes (a e k), obtidos em tabela⁷² foram determinados por osmometria que fornece M_n , tem-se, então o M_n do PET-co-DEGT determinado.

3.1.2- Ressonância Magnética Nuclear (RMN-¹H)

Esta técnica foi empregada para a determinação do conteúdo (%) de dietileno glicol (DEG) no copolímero PET-co-DEGT. Os polímeros PET e PET-co-DEGT foram dissolvidos em uma mistura 95:5 de clorofórmio deuterado e hexafluorisopropanol. Todos os deslocamentos químicos são dados em partes por milhão (ppm) relativos ao tetrametilsilano (TMS), como padrão de referência interna. A integração dos deslocamentos químicos em 8,09 ppm (4H, sistema aromático); 4,69 ppm (2H, -OCH₂) e 4,04 ppm (4H, -O-CH₂-CH₂) do espectro de RMN-¹H mostraram que o conteúdo de DEG no copolímero é de 37%.

3.13- Espectroscopia na Região do Infravermelho (FTIR)

Esta técnica foi empregada para caracterizar os polímeros estudados e principalmente identificar, através de bandas características, o PET, semicristalino, do PET-co-DEGT, amorfo, como mostra a **Figura 13**. A banda observada em 1340 cm^{-1} somente para o PET, é atribuída, segundo alguns autores,⁴² a configuração trans com relação aos grupos de etileno glicol. O espectro foi ampliado entre 1800 e 400 cm^{-1} para melhor visualização das bandas de interesse nesta região. Além disso o valor encontrado para a viscosidade intrínseca deste polímero é superior aos determinados na literatura para o PET semi-cristalino. Portanto estas evidências indicam que o polímero em estudo trata-se de um copolímero de tereftalato de etileno e dietileno glicol (PET-co-DEGT).

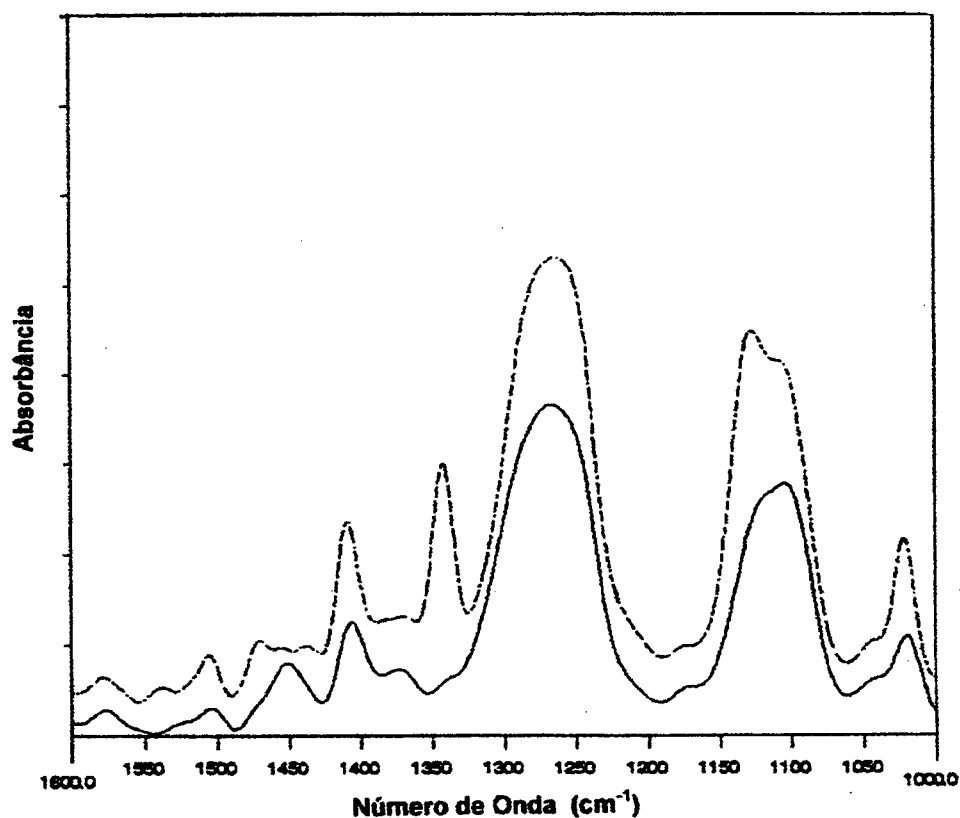


Figura 13: Espectro de FTIR, obtido a partir de um filme dos polímeros puros.

Linha cheia corresponde ao PET-co-DEGT

Linha tracejada corresponde ao PET

3.1.4- Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC)

Empregada para caracterizar os polímeros puros (PET, PET-co-DEGT e PEO através dos valores observados de T_g , T_m e T_c . A **Figura 14** mostra o termograma obtido para o PET (a) e PET-co-DEGT (b), onde para o primeiro polímero observa-se valores de T_g , T_c e T_m de 78, 161 e 252 °C, respectivamente, característica do PET cristalino segundo a literatura. Para o segundo polímero observa-se apenas T_g (73 °C).

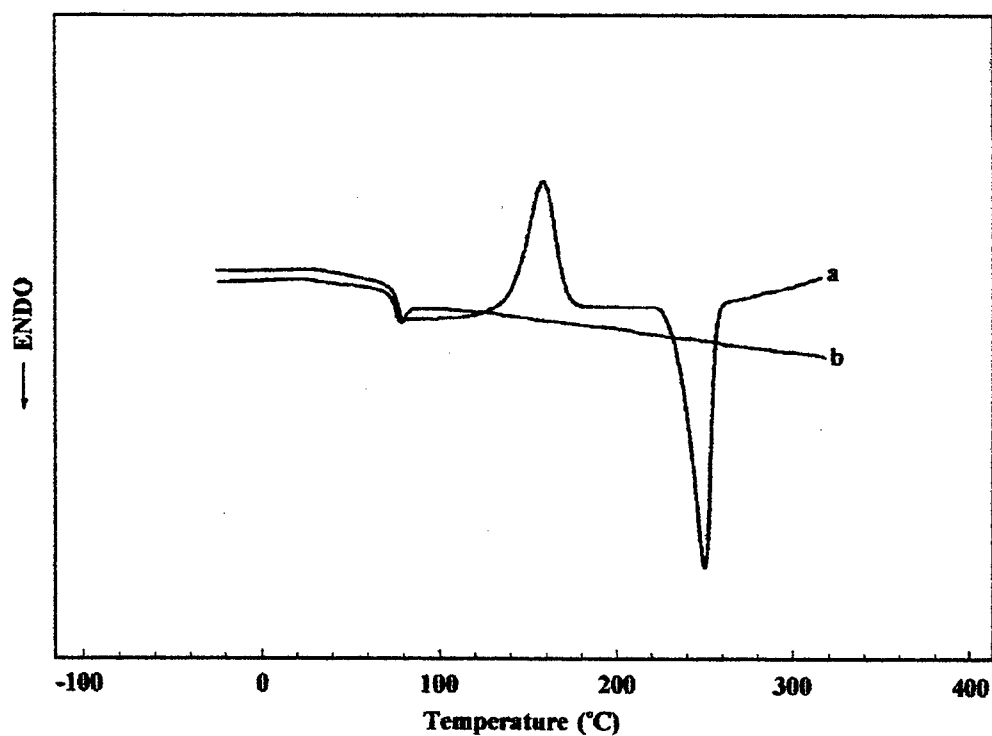


Figura 14: Termograma de DSC para os polímeros puros. Segunda varredura de aquecimento. Taxa de aquecimento 20 °C/ min. (a) PET e (b) PET-co-DEGT.

A **Figura 15** mostra o termograma de DSC para caracterização do PEO. Neste, observa-se valores de Tg e Tm de -70 e 60 °C, respectivamente o que o caracteriza com polímero semicristalino.

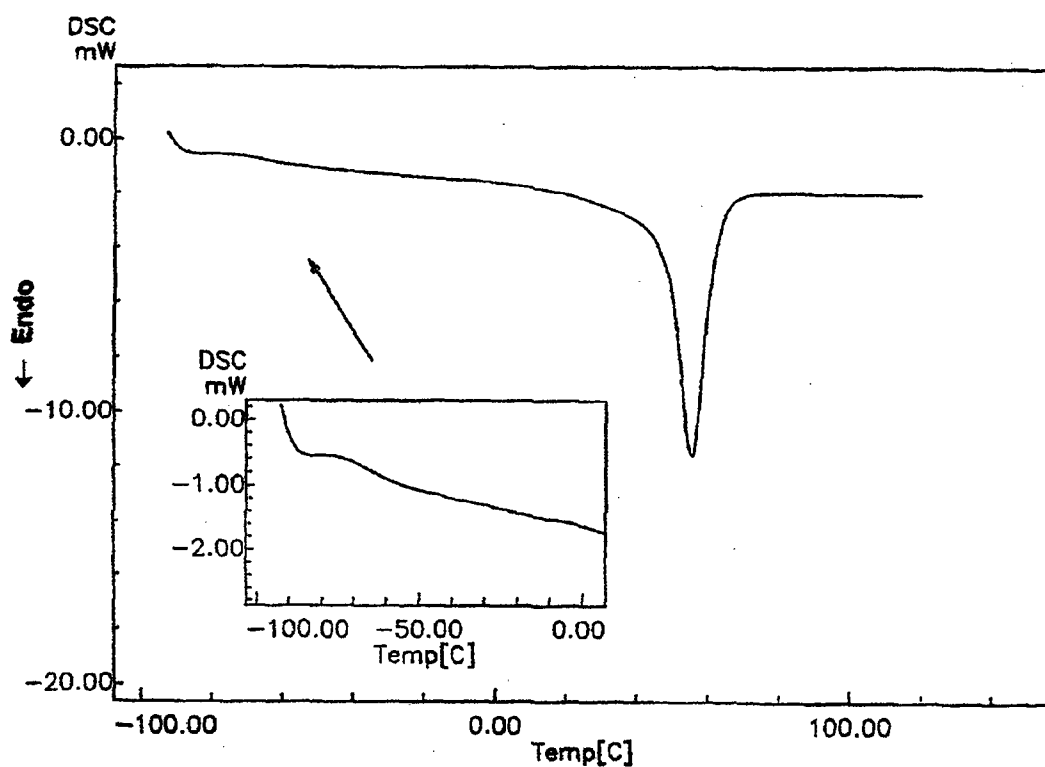


Figura 15: Termograma de DSC para o PEO. Segunda varredura de aquecimento.
Taxa de aquecimento 20 °C/min.

3.1.5- Análise Termogravimétrica (TG)

Esta técnica foi empregada para avaliar a estabilidade térmica de todos os materiais poliméricos que foram utilizados neste trabalho. A **Figura 16** mostra o termograma da degradação térmica do PET e do PET-co-DEGT, onde observa-se que a estabilidade térmica praticamente não é afetada pelo conteúdo de DEG, assim como descrito em literatura.⁴⁰

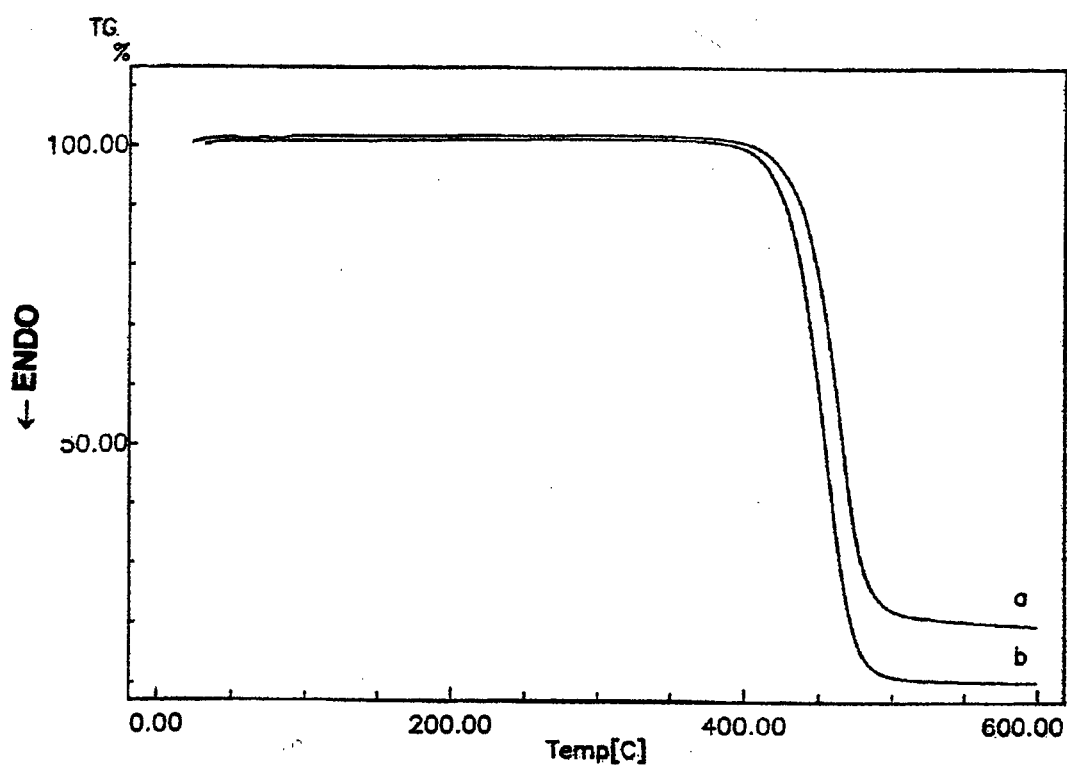


Figura 16: Termograma de TG. Taxa de aquecimento 20 °C/min.

(a) PET-co-DEGT e (b) PET

3.1.6- Análise Dinâmico-Mecânica

A Figura 17 representa um termograma de DMA para o PET, PET-co-DEGT e para a blenda PET-co-DEGT/PEO, para apenas uma velocidade de varredura (200 mN/min), a partir do qual foram obtidos os pares tensão-deformação para o cálculo dos módulos E e G.

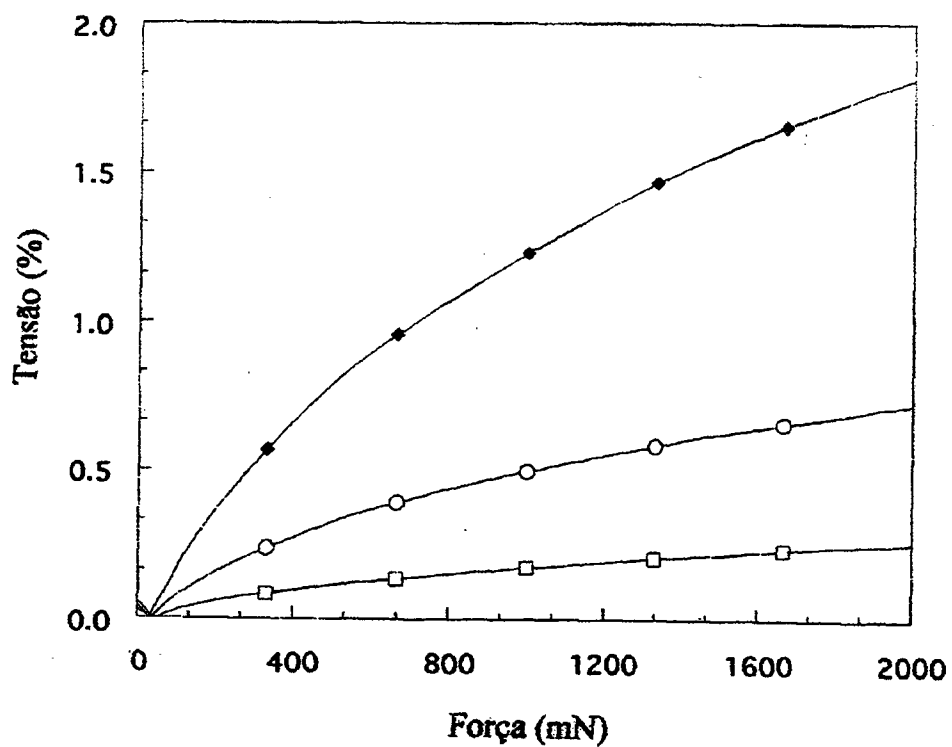


Figura 17: Termograma do DMA , a 30°C e 200 mN/min. (□)PET;
(♦) PET-co-DEGT ; (○)PET-co-DEGT/PEO (90/10).

3.2- Medidas das Propriedades Superficiais

3.2.1- Ensaio de Lixiviação

Este experimento visou avaliar a lixiviação dos filmes poliméricos em meio aquoso submetidos a diferentes tempos e temperaturas de imersão em água. Levando em conta a temperatura do corpo humano, as aplicações que são propostas para este tipo de material e que a temperatura utilizada nos ensaios imunológicos *in vitro* variaram entre 25 e 37 °C, a temperatura máxima empregada para esse ensaio de lixiviação foi 40 °C.

Verificou-se que a blenda contendo até 5 % em massa de PEO não apresentou diminuição de massa em um período de 1 mês em todas as temperaturas estudadas. Para as demais blendas houve perda de massa, onde uma perda total de 10% foi observada para blenda contendo 20% de PEO ($T_g=37^{\circ}\text{C}$) o que correspondeu a maior perda de PEO (50%) quando a amostra foi submetida as temperaturas de 30 e 35 °C durante um mês. Esta variação de massa foi atribuída a solubilização do PEO, pois o PET-co-DEGT não é solúvel em água. Verificou-se ainda que as blendas contendo de 15 a 25% de PEO começaram a perder massa desde o início da imersão em água, sendo que as maiores perdas para essas blendas foram entre 30 e 40 °C. Este comportamento pode ser explicado considerando que as temperaturas dos experimentos estão próximas das T_g dessas blendas (27-46 °C), onde a mobilidade das cadeias é maior facilitando a interação do PEO com a água, uma vez que esse polímero é bastante hidrofílico.

Desai e Hubbell⁴⁵ quando estudaram filmes de PET modificado superficialmente com PEO (SPIN) também observaram através dos ensaios de lixiviação, perda de massa para temperaturas de 71 e 91 °C correspondendo a variação de 10 °C em relação a temperatura de transição vítrea do PET ($T_g 81^{\circ}\text{C}$), as perdas de massa foram de 28 e 53 % para as temperaturas do banho de imersão de 71 e 91 °C, respectivamente. Este comportamento observado foi um indicativo de que ocorre maior tendência ao intumescimento a temperatura superior a T_g , facilitando a difusão do PEO para o meio.

Os dados obtidos em nosso estudo estão apresentados nas **Tabelas de 2 a 6**, onde observa-se um comportamento semelhante ao observado pelos autores citados acima.⁴⁵

Tabela 2: Perda de massa total do PET-co-DEGT e das Blendas PET-co-DEGT/PEO em função do tempo de imersão em água, a 20 °C.

% PEO	Perda de massa (%)							
	2h	12h	24h	36h	48h	60h	168h	720h
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
10	0,00	0,00	0,00	0,19	0,36	0,95	1,83	2,05
15	0,00	0,74	1,09	1,28	1,68	2,15	2,57	3,40
20	2,56	3,75	4,46	5,02	5,76	5,94	7,42	7,48
25	3,10	4,23	4,96	6,06	6,55	6,76	7,65	8,50

Tabela 3: Perda de massa total do PET-co-DEGT e das blendas PET-co-DEGT/PEO em função do tempo de imersão em água, a 25 °C.

% PEO	Perda de massa (%)							
	2h	12h	24h	36h	48h	60h	168h	720h
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
10	0,00	0,00	0,61	0,70	0,96	1,26	1,58	2,38
15	0,41	1,78	2,59	2,60	2,98	3,35	3,54	4,32
20	3,63	4,68	5,44	5,56	6,35	6,53	6,54	8,40
25	7,56	8,50	8,80	8,86	9,10	9,22	9,88	10,35

Tabela 4: Perda de massa total do PET-co-DEGT e das blendas PET-co-DEGT/PEO em função do tempo de imersão em água, a 30 °C.

% PEO	Perda de massa (%)							
	2h	12h	24h	36h	48h	60h	168h	720h
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
10	0,00	0,22	0,62	0,63	0,79	0,93	1,01	3,00
15	2,07	2,12	2,90	3,58	3,85	4,08	4,10	4,32
20	5,02	7,15	7,21	7,77	7,77	8,82	9,38	10,00
25	7,00	7,63	7,79	8,23	8,84	9,32	10,31	10,60

Tabela 5: Perda de massa total do PET-co-DEGT e das blendas PET-co-DEGT/PEO em função do tempo de imersão em água, a 35 °C.

% PEO	Perda de massa (%)							
	2h	12h	24h	36h	48h	60h	168h	720h
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
10	0,24	0,49	0,95	1,51	1,98	2,46	2,67	3,20
15	1,15	2,84	3,45	3,61	3,73	3,93	4,07	5,07
20	3,77	6,17	6,47	6,88	7,22	7,27	8,01	9,98
25	6,23	8,71	9,16	9,59	9,90	10,00	10,15	10,78

Tabela 6: Perda de massa total do PET-co-DEGT e das blendas PET-co-DEGT/PEO em função do tempo de imersão em água, a 40 °C.

% PEO	Perda de massa (%)							
	2h	12h	24h	36h	48h	60h	168h	720h
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
10	0,00	0,47	0,62	0,69	1,50	2,18	4,11	4,83
15	2,17	3,57	3,73	3,80	4,18	4,53	5,54	6,89
20	4,36	4,97	5,24	6,55	6,82	7,16	8,17	9,74
25	5,22	6,12	7,53	8,39	8,90	9,19	9,85	10,81

3.1.2- Medidas de Ângulo de Contato

Para avaliar a superfície do filme das amostras que foram submetidas ao ensaio de lixiviação, foram feitas medidas de ângulo de contato que caracterizam o grau de interação entre um líquido e um sólido.

As Tabelas de 7 a 9 mostram os valores dos ângulos de contacto obtidos para as blendas contendo de 0 a 25 % em massa de PEO, em diferentes tempos e temperaturas de tratamento. Foi observado que o ângulo de contato diminuiu com o aumento da porcentagem em massa de PEO, bem como com o tempo e a temperatura de exposição da amostra em água nos ensaios de lixiviação.

Os valores observados para os ângulos de contato demonstram o aumento do grau de interação da superfície do material polimérico com a água, indicando aumento do caráter hidrofílico da superfície da blenda PET-co-DEGT/PEO com o aumento do conteúdo de PEO, o que era de se esperar uma vez que o PEO é o polímero mais hidrofílico. Estes resultados estão coerentes com os verificados nos ensaios de lixiviação. A variação do ângulo de contato com o tempo de imersão em água para o polímero puro provavelmente é devido ao elevado conteúdo de dietileno glicol (DEG) no PET-co-DEGT. Para blendas a composições definidas a variação do ângulo de contato foi da mesma ordem de grandeza do polímero puro, sugerindo uma maior competitividade do DEG-solvente em relação ao PEO-solvente. Talvez ocorra rearranjo das cadeias superficiais devido ao tratamento térmico e com isso maior exposição de grupos hidrofílicos.

Tabela 7: Variação do ângulo de contato das amostras em função do tempo de lixiviação, a 20^oC.

% PEO inicial	ângulo de contato (graus)							
	2h	12h	24h	36h	48h	60h	168h	720h
0	106	105	104	103	102	102	101	100
5	104	103	103	102	100	99	98	88
10	100	98	96	95	90	91	87	80
15	90	92	80	80	79	76	75	66
20	82	78	76	76	74	75	70	67
25	68	64	60	60	56	51	51	51

Tabela 8: Variação do ângulo de contato das amostras em função do tempo de lixiviação, a 30^oC.

% PEO inicial	ângulo de contato (graus)							
	2h	12h	24h	36h	48h	60h	168h	720h
0	102	96	94	95	92	91	88	86
5	98	92	92	92	89	87	85	83
10	94	91	90	87	85	82	80	78
15	80	78	76	75	74	74	73	72
20	75	75	73	69	67	69	66	63
25	69	67	67	65	63	59	57	51

Tabela 9: Variação do ângulo de contato das amostras em função do tempo de lixiviação, a 40^oC.

% PEO inicial	ângulo de contato (graus)							
	2h	12h	24h	36h	48h	60h	168h	720h
0	102	102	101	100	98	96	94	90
5	97	95	94	92	90	87	84	81
10	94	94	94	92	92	88	74	65
15	85	80	75	70	67	63	62	60
20	79	75	69	65	62	59	55	53
25	67	61	58	55	52	43	40	38

3.2- Avaliação da Miscibilidade

3.2.1-Medidas de Densidade:

A **Figura 18** representa o comportamento da densidade, em função da porcentagem em massa de PET-co-DEGT. A linha cheia foi calculada através da equação de Aubin e Prud'home (equação 3.1), considerando os valores de densidade dos componentes puros.

$$1/\rho_b = W_1/\rho_1 + W_2/\rho_2 \quad (3.1)$$

Onde: ρ_b densidade da blenda

ρ_1 densidade do componente 1 puro

ρ_2 densidade do componente 2 puro

W_1 fração em massa do componente 1

W_2 fração em massa do componente 2

O gráfico do inverso da densidade para as diferentes composições das blendas de PET-co-DEGT/PEO em função da porcentagem em massa de PET-co-DEGT, mostrou um desvio em relação ao valor que seria esperado considerando a aditividade dos componentes constituintes da mistura (equação 3.1), como está ilustrado na **Figura 18**.

O aumento na densidade, caracteriza uma redução do volume parcial específico ($1/d$) dos componentes da mistura, podendo ser indicativo da miscibilidade do sistema.

Zakrzewsk⁷⁴ em seu trabalho, sugeriu que um aumento na densidade ou volume de excesso negativo da mistura, no caso de blendas miscíveis, é resultado de uma forte interação intermolecular, favorecendo um maior empacotamento entre as moléculas. Essa justificativa tem fundamento devido ao fato de que maiores aumentos da densidade são observados em misturas de polímeros mais polares, como por exemplo: poli(cloreto de vinila)/ poli(butadieno-co-acrilonitrila), onde ocorrem interações intermoleculares fortes. Fried e colaboradores²³ observaram um

pequeno aumento da densidade para blendas de poliestireno/poli(2,6-dimetil-1,4-fenileno óxido), atribuído a fraca interação intermolecular.

Aubin e Prud'home⁷⁵ observaram que seus valores experimentais de densidade para blendas de poli(cloreto de vinila)/ poli(lactonas), são maiores do que os calculados a partir da equação 3.1, apesar da diferença entre eles não ser muito grande. Esta diferença, acreditaram, ser significativa sugerindo interações específicas entre dois componentes da blenda as quais resultam em aumento da densidade. Observações similares foram feitas em outras blendas miscíveis. No entanto, é conhecido um caso onde o aumento da densidade foi observado mesmo para blenda imiscível.⁷⁶

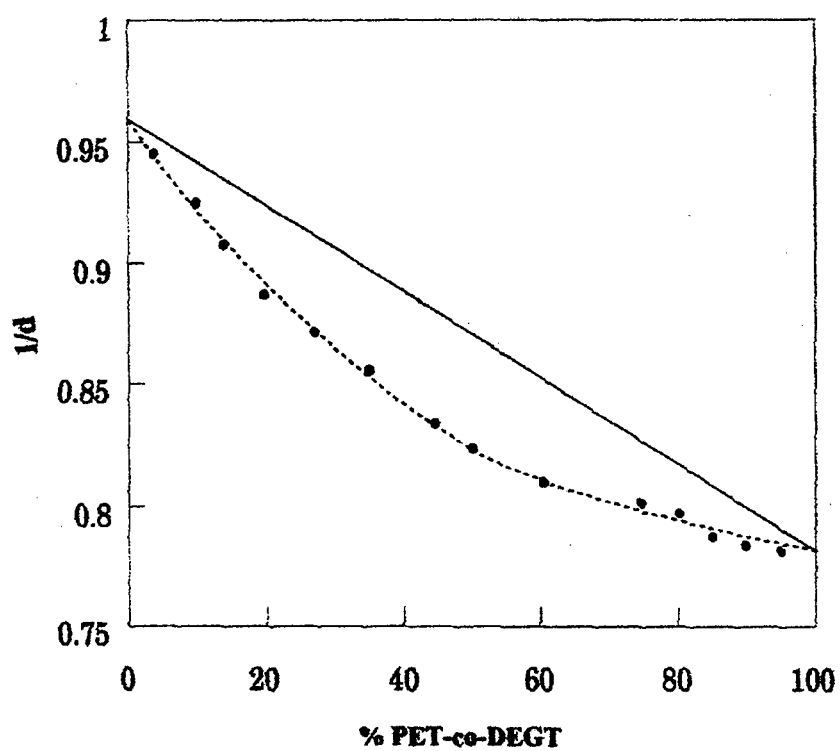


Figura 18: Variação do inverso da densidade em função da porcentagem em massa de PET-co-DEGT. Linha cheia representa a curva teórica e a linha tracejada a curva obtida dos dados experimentais.

3.2.2- Análise Calorimétrica

3.2.2.1- Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC)

A miscibilidade de uma blenda polimérica pode ser avaliada em função da variação dos valores de T_m e T_g . Uma blenda miscível apresenta variação da T_m e um único valor de T_g , intermediário ao dos componentes puros. Blendas imiscíveis mantêm os mesmos valores de T_g dos correspondentes componentes puros, independentemente da composição desses na blenda. Ainda uma blenda pode ser considerada parcialmente miscível quando apresentar mais de um valor de T_g diferente da T_g de cada componente da blenda. A relação da T_g com as frações em massa de cada componente na blenda é expressa pela equação de Fox (equação 3.2).

$$1/T_{g_b} = W_1/T_{g_1} + W_2/T_{g_2} \quad (3.2)$$

Onde: T_{g_b} = temperatura transição vítrea da blenda

T_{g_1} = temperatura de transição vítrea do polímero 1

T_{g_2} = temperatura de transição vítrea do polímero 2

W_1 = fração em massa do polímero 1

W_2 = fração em massa do polímero 2

A **Figura 19** mostra o termograma DSC de algumas blendas de PET-co-DEGT/PEO com diferentes composições. O PEO semicristalino exibe ambas as transições (T_g e T_m) enquanto que o PET-co-DEGT, amorfo, apenas a T_g .

Na **Figura 20** estão representados cada um dos valores obtidos do termograma, correspondente a cada experimento do DSC. Nessa figura observa-se o perfil da curva da variação da T_g e T_m em função da porcentagem em massa de PET-co-DEGT. Nesse gráfico verifica-se um comportamento típico de blenda miscível, ou seja, um único valor de T_g para porcentagem em massa de PET-co-DEGT igual ou superior a 75%. Este resultado indica que há provavelmente interação ou dispersão de um componente no outro. No entanto, para um intervalo

entre 20 e 75 % de PET-co-DEGT, foi observado mais de um valor de T_g, diferentes dos componentes puros, e um pequeno abaixamento da T_m, cerca de 5 °C. Esse comportamento pode ser devido a uma fase rica em PEO ou em PET-co-DEGT na blenda. Isto sugere uma parcial miscibilidade entre os componentes da blenda nesta faixa de composição. Comportamento semelhante foi observado para blenda de poli(metacrilato de metila) e poli(cloreto de vinila) [PMMA/PVC], a qual mostrou um único valor de T_g quando o conteúdo de PVC era igual ou maior a 40% e dois valores de T_g para as blendas contendo menos de 40 % em massa de PVC.⁷⁷

Na região entre 20 e 0% de PET-co-DEGT observa-se a T_m e um único valor de T_g, indicando novamente miscibilidade para este intervalo de composição, muito provavelmente porque nesta situação tem-se uma única fase (rica em PEO) e não domínios de um e de outro polímero.

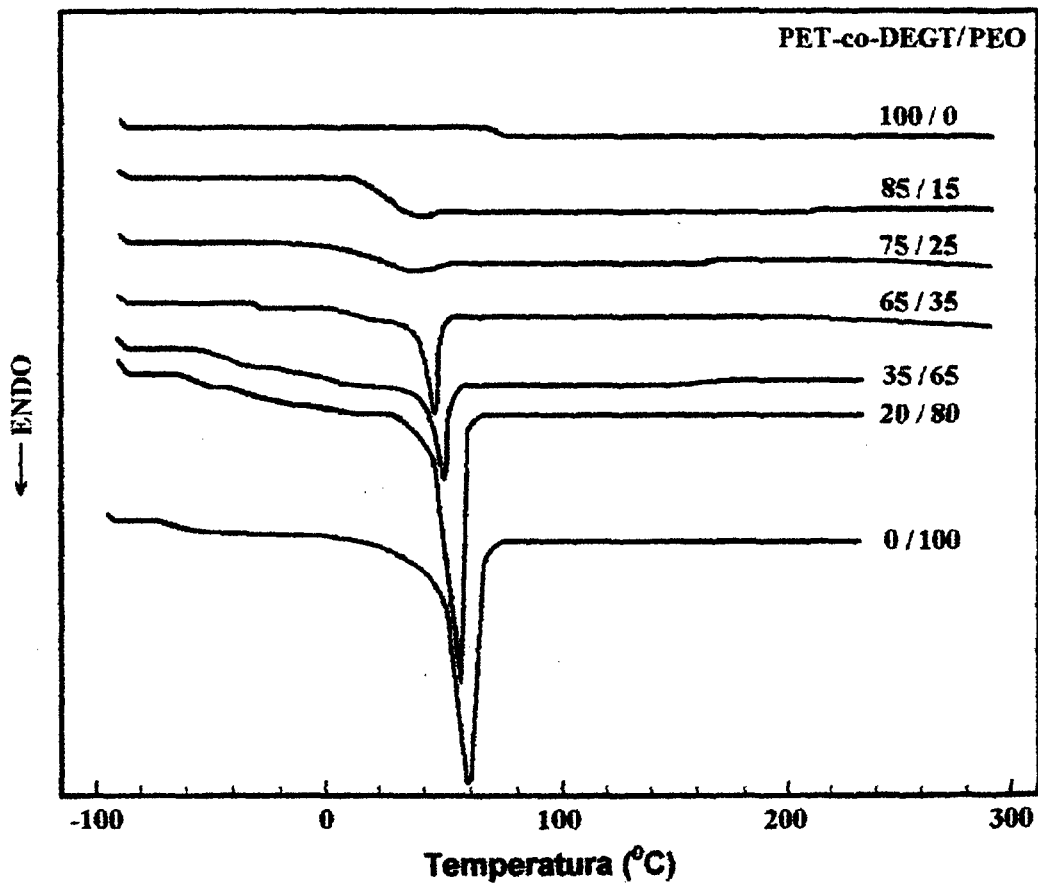


Figura 19: Termogramas de DSC das blendas de PET-co-DEGT/PEO e dos polímeros puros. Segunda corrida de aquecimento a 20 °C/min.

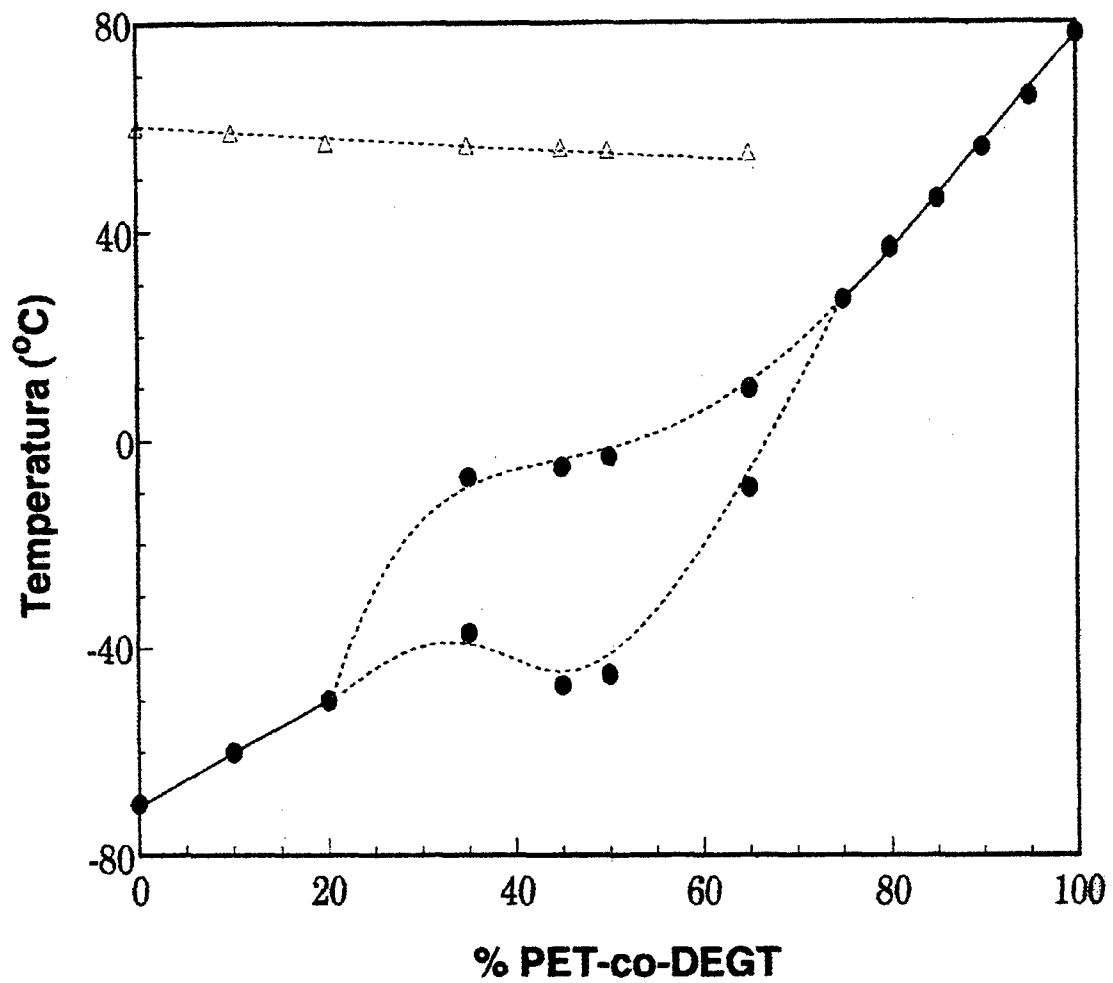


Figura 20: Dependência da temperatura de transição vítrea (●) e temperatura de fusão(Δ) para blendas a diferentes composições.

Para avaliar a influência do componente amorfo na mistura, a entalpia de fusão do componente semicristalino foi calculada a partir da área do pico da T_m . A razão entre a entalpia de fusão do componente semicristalino na mistura e desse componente puro, em função da porcentagem de PET-co-DEGT, é mostrada na **Figura 21**. Esta razão, a qual é diferente de uma unidade pode ser indicativo da influência do componente amorfo, mostrando a formação de uma mistura miscível ou parcialmente miscível. Este comportamento de cristalização tem sido observado para sistemas miscíveis e imiscíveis²⁰. Portanto a parcial miscibilidade nesta faixa de composição é coerente com os dados de T_g .

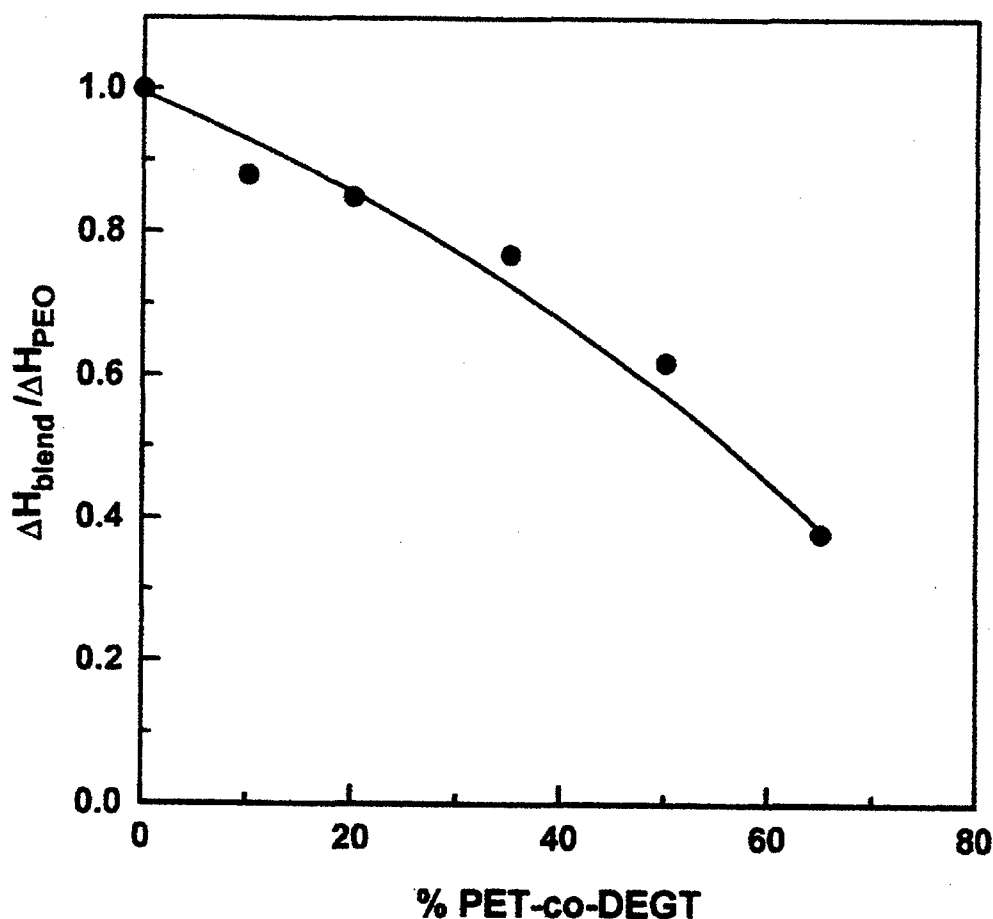


Figura 21: Variação da razão entre a entalpia de fusão do PEO puro e o valor calculado para o PEO na blenda em função da porcentagem de PET-co- DEGT.

3.2.2.2- Termogravimetria (TG):

A **Figura 22** mostra os termogramas das blendas PET-co-DEGT/PEO contendo de 25 a 5% de PEO, bem como dos seus polímeros puros, onde pode-se observar que apresentam um comportamento monomodal durante o processo de degradação. As curvas desse processo degradativo apresentam todas um comportamento similar.

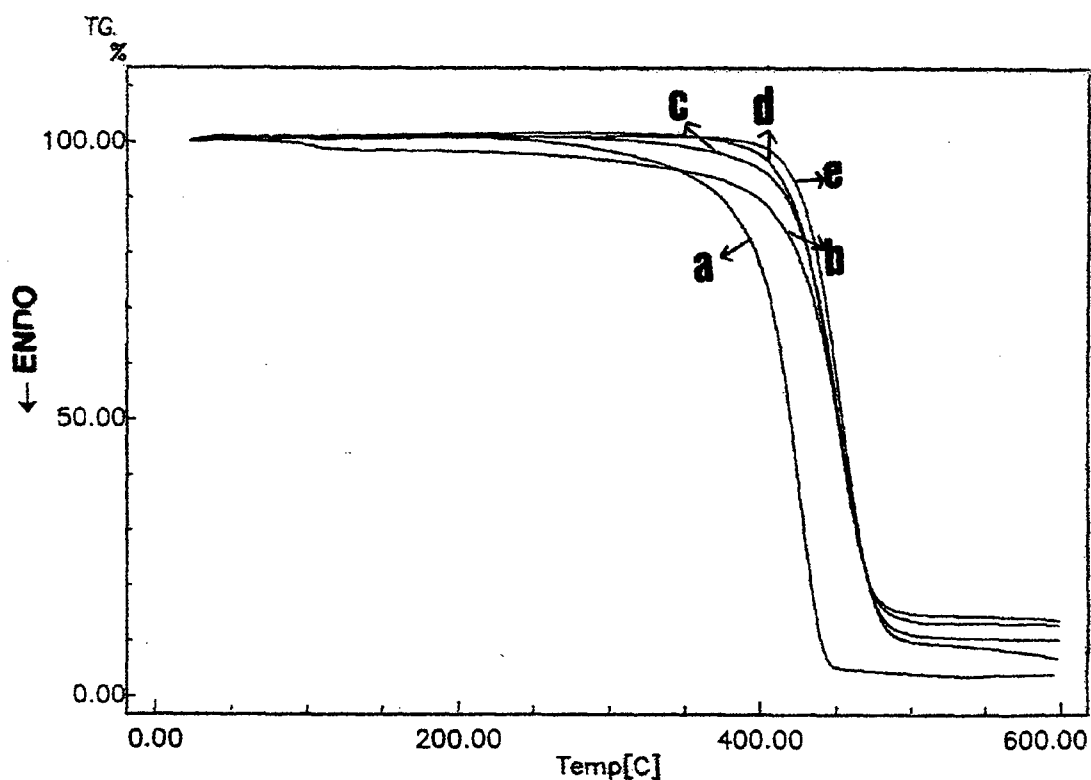


Figura 22: Termograma de TG para as blendas de PET-co-DEGT/PEO. Taxa de aquecimento 20 °C/min. Composições: (a) 0/100; (b) 75/25; (c) 85/15; (d) 95/5; (e) 100/0.

A **Figura 23** mostra a temperatura de degradação em função da composição da blenda, onde observa-se que essa temperatura é intermediária a dos componentes puros e que na faixa entre 5 e 25% em massa de PEO a estabilidade térmica do PET-co-DEGT praticamente não sofreu mudança pela presença desse polímero.

Os polímeros puros e suas blends são termicamente estáveis na faixa de temperatura utilizada nas análises de DSC, inferiores a temperatura de degradação do PET-co-DEGT e do PEO.

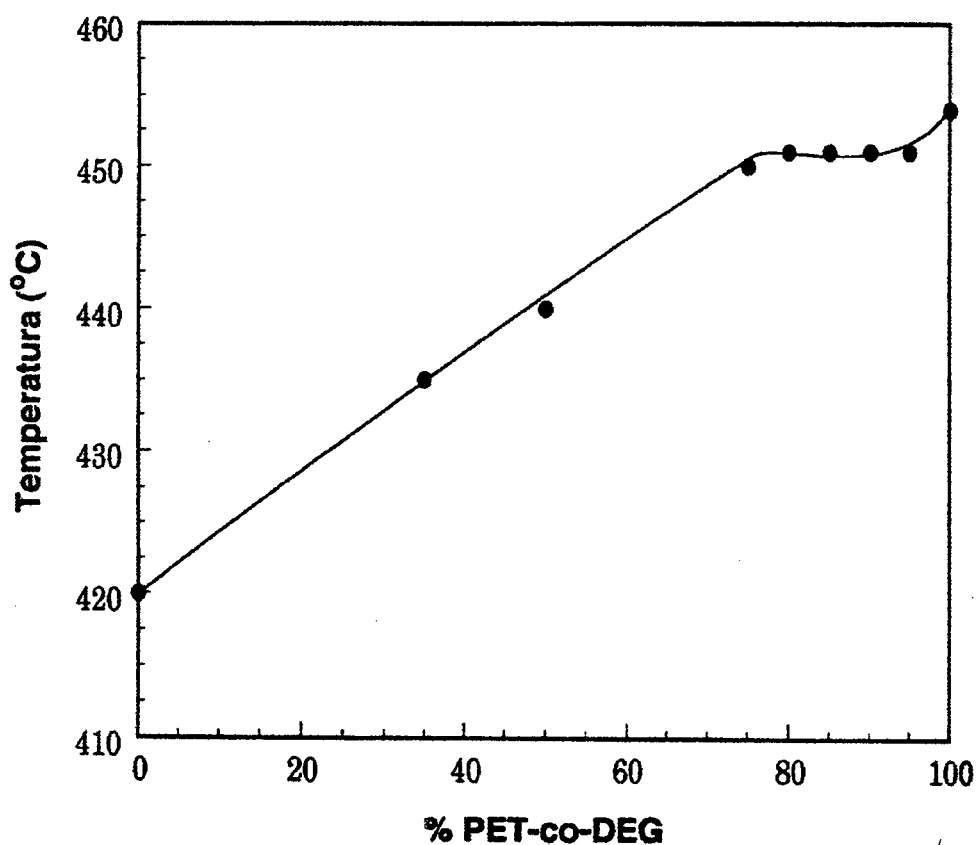


Figura 23: Gráfico da temperatura de degradação das blends em função da porcentagem de PET-co-DEGT.

3.2.2.3- Análise Dinamomecânica (DMA)

Propriedades mecânicas de blendas contendo 75 a 100% de PET-co-DEGT, onde resultados preliminares através de outras técnicas indicaram miscibilidade, foram analisadas por DMA. Esta técnica tem sido amplamente utilizada para medir variações nas propriedades estruturais e intrínsecas de diferentes materiais.⁷⁸ A resistência mecânica de um polímero é uma característica importante quando se deseja manufaturar este material.

A **Figura 24** apresenta o comportamento do módulo de elasticidade(E) e a **Figura 25** do módulo de compressão (G) para as blendas PET-co-DEGT/PEO. Observou-se diminuição desses módulos com o aumento do conteúdo de PET-co-DEG, indicando redução na rigidez desses materiais.

O comportamento da curva do módulo de elasticidade E vs % PET-co-DEGT mostra tendência a compatibilidade entre PET-co-DEGT e PEO. Os valores dos módulos para as blendas PET-co-DEGT/PEO com composições variáveis são intermediários aos valores para o PET-co-DEGT e PEO em seus estados puros. Uma possível razão para tal comportamento é a modificação da fase cristalina do PEO pela presença do PET-co-DEGT. Estudos realizados²⁹ com outros sistemas mostraram um comportamento semelhante, ou seja, redução no módulo E. Os autores observaram que a presença do copolímero estireno butadieno acrilonitrila (ABS) alterou significativamente o processo de cristalização da fase cristalina do polil(tereftalato de butileno) [PBT] na blenda PBT/ABS. Esta fase é responsável em grande parte pela rigidez do PBT.

Os polímeros puros PET, PET-co-DEGT e PEO apresentaram módulos E de 7,16; 0,54 e 7,57 Mpa, respectivamente. Como tem-se observado na literatura,²⁵ os valores dos módulos de elasticidade e compressão aumentam com a cristalinidade. Cabe lembrar que o PET e PEO são semicristalinos e PET-co-DEGT é amorfo, como foi visto preliminarmente. O comportamento da **Figura 24** pode ser explicado pelo fato das propriedades mecânicas serem fortemente afetadas pelo tratamento térmico prévio (história térmica) que o material tenha recebido. Este efeito é mais observado para polímeros cristalinos.⁷⁶

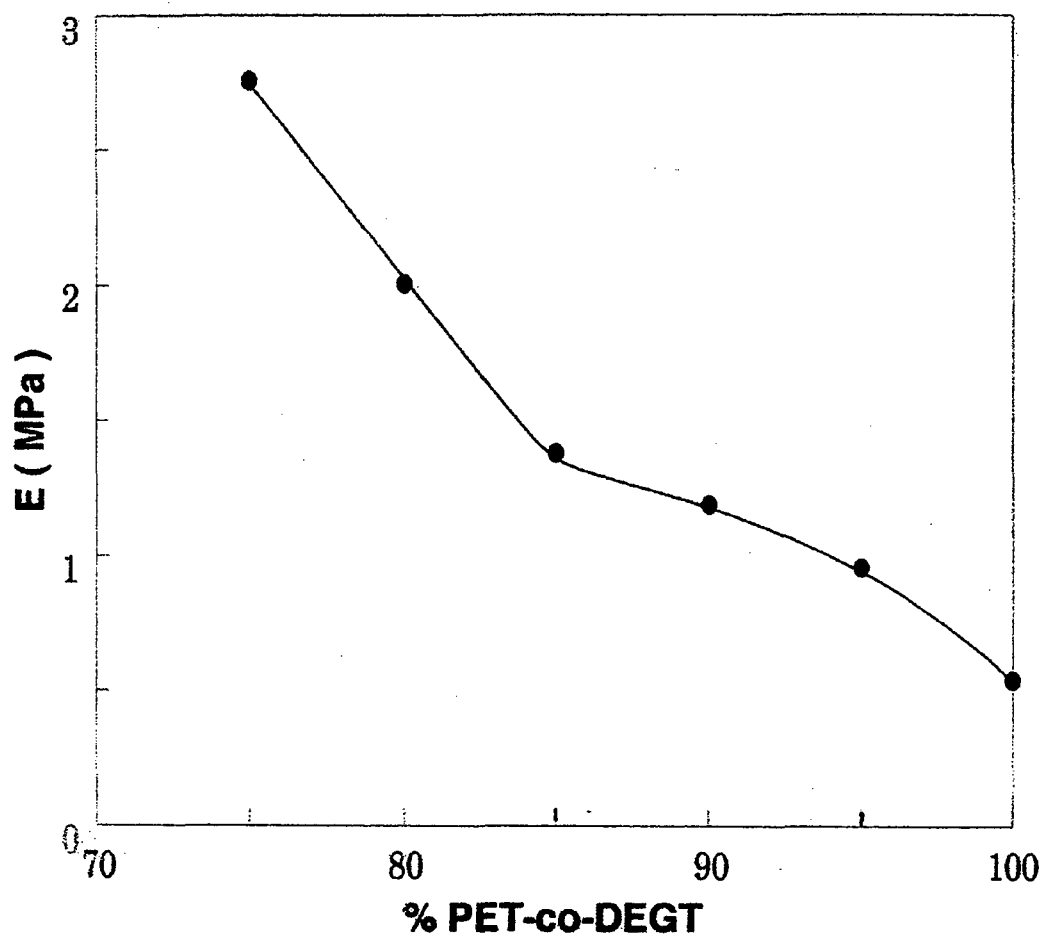


Figura 24: Variação do módulo de Young (E) com a percentagem de PET-co-DEGT nas blendas PET-co-DEGT/PEO, a 30 °C.

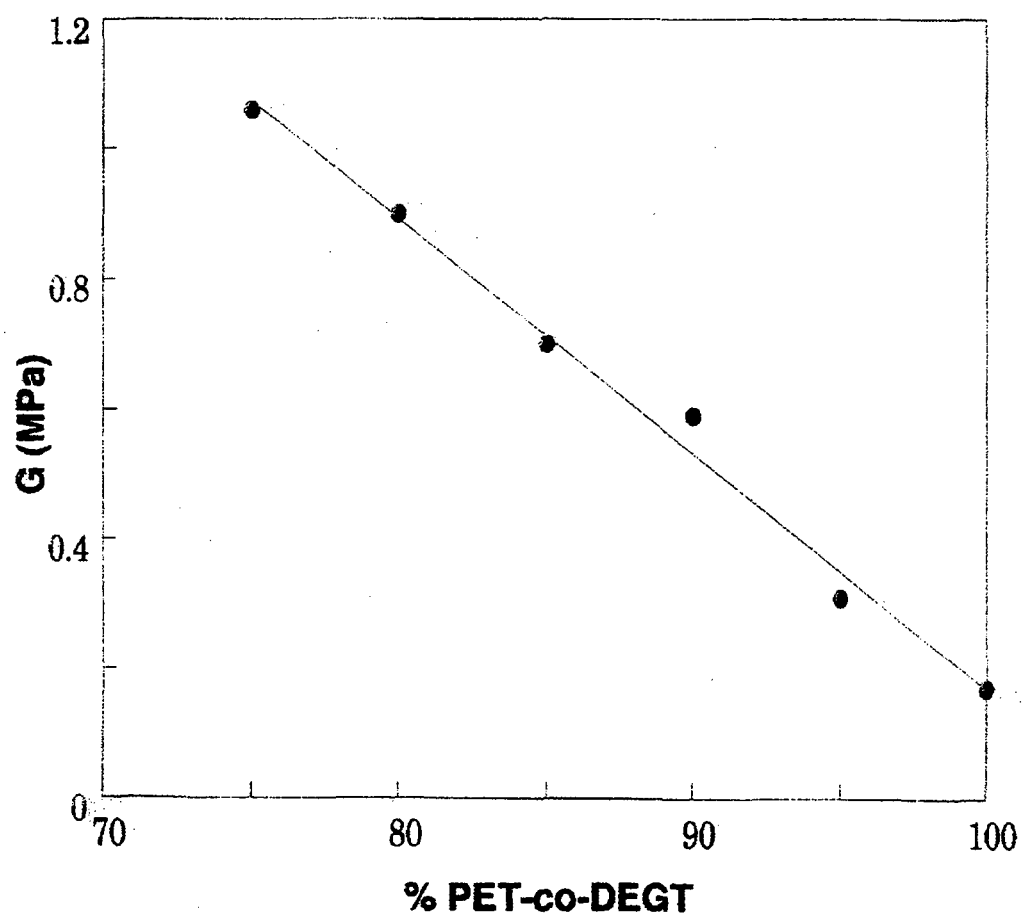


Figura 25: Variação do módulo de compressão (G) com a percentagem de PET-co-DEGT nas blendas PET-co-DEGT/PEO, a 30 °C.

3.2.3- Microscopia Óptica (MO)

A estrutura semicristalina do PEO puro e nas blendas pode ser avaliada por microscopia óptica. A **Figura 26** mostra as micrografias do PEO puro e das blendas contendo 10, 20 e 100 % em massa de PET-co-DEGT. A micrografia do PEO puro revela formas características de estrutura esferulítica. Entretanto, observou-se que o crescimento e o tamanho dessas estruturas diminuem com o aumento do conteúdo de PET-co-DEGT na blenda, e que para conteúdos acima de 50 % deste componente não houve formação desses esferulitos. Isto sugere que as interações entre estes polímeros inibem a cristalização do PEO.

Starkweather⁷⁹ tem discutido a influência de um segundo polímero no componente cristalino em uma mistura de dois polímeros. Isto não é uma regra geral pela qual pode-se prever a influência da miscibilidade na cristalização e na extensão da cristalinidade, aumento ou diminuição. Richard e colaboradores⁸⁰ observaram que a presença do copolímero etileno e vinil acetato inibe a cristalização do poli(ácido itacônico) e do copolímero vinil acetato e di-n-tetradecil fumarato em blendas de PI/EVA e FVA/EVA. Assim, conclui-se que o segundo componente amorfo presente como fase dispersa, seu tamanho e sua forma afeta a cristalização do polímero matriz. Considerando que efeitos morfológicos também podem influenciar na diminuição do ponto de fusão, este fato pode ser indicativo de miscibilidade do PET-co-DEGT/PEO. Tal fato é geralmente atribuído às interações que afetam os parâmetros termodinâmicos entre os componentes.^{81,82} Assim, a cristalinidade do PEO diminuiu na presença de PET-co-DEGT, confirmando os dados de DSC e FTIR que mostraram que este polímero é amorfo.

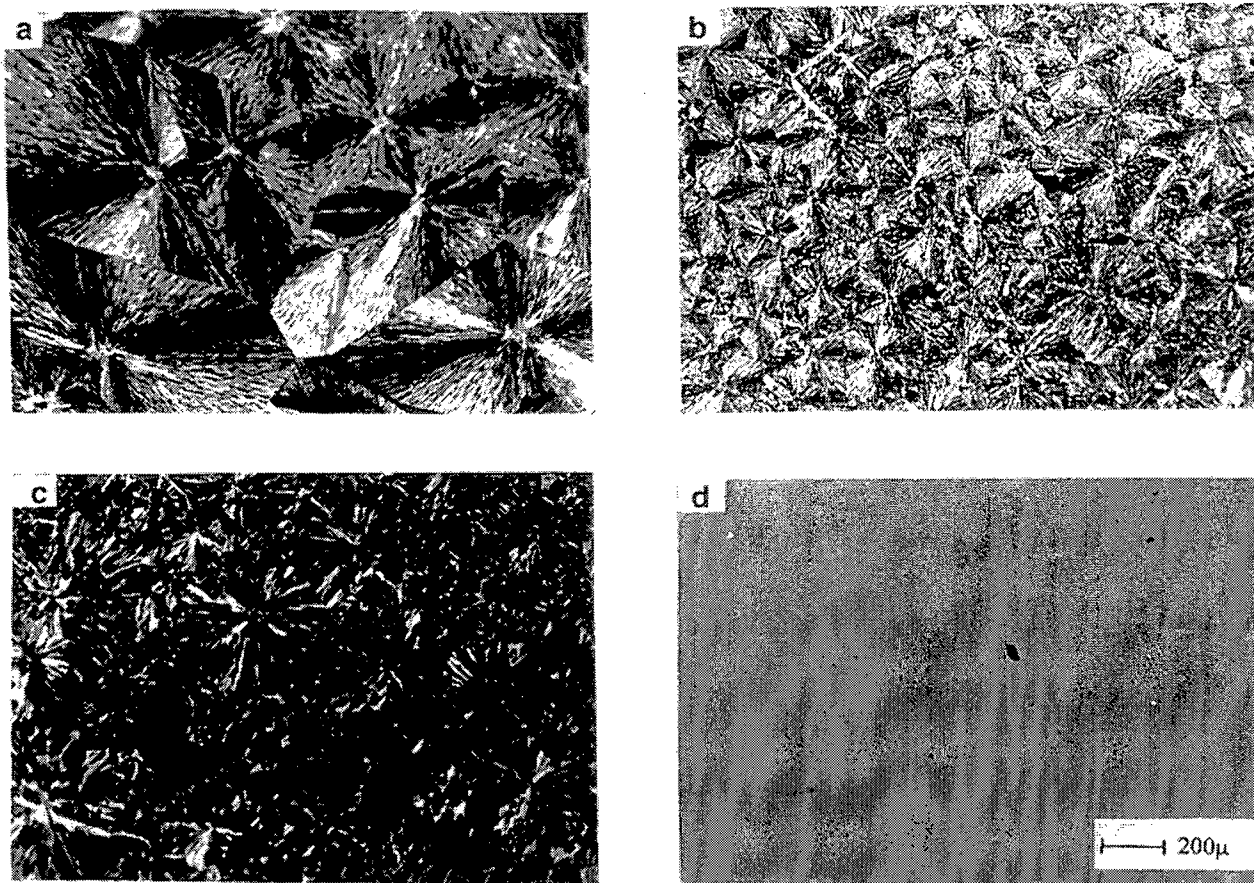


Figura 26: Micrografias ópticas das blendas contendo diferentes porcentagens de PEO. (a) 100% de PEO; (b) 90 % de PEO; (c) 80 % de PEO; (d) 0% de PEO.

3.3- Avaliação da Resposta Biológica Frente à Superfície dos Filmes das Blendas

3.3.1- Implantes em Camundongos

Uma típica resposta de um tecido vivo a um corpo estranho, assim como material polimérico, por exemplo, é a formação de processo inflamatório agudo(período de 7 a 14 dias) ou crônico(período de 14 a 60 dias) no tecido implantado. Este processo é ocasionado por células como macrófagos, neutrófilos e linfócitos. Os macrófagos são células com alto potencial fagocítico e/ou de encapsulação do corpo estranho dentro da célula, seguido por destruição enzimática. A encapsulação consiste no recobrimento do material (corpo estranho) por uma camada espessa rica em fibroblastos e colágeno, que serve para isolá-lo dos tecidos vizinhos (reação granulomatosa). A migração, proliferação de fibroblastos e produção de colágeno são induzidas por proteínas secretadas por macrófagos.

Em muitos casos de polímeros sintéticos, a fagocitose é frustrada devido a dimensão do implante em relação as células ou devido a resistência do material polimérico à degradação por enzimas ou radicais livres.

Quando filmes de PET-co-DEGT e blendas (PET-co-DEGT/PEO) 95/ 5 e 75/ 25 foram implantados no peritônio de camundongos BALB/c, por períodos de 7, 15 e 30 dias não foi observado processos inflamatórios no organismo nem de natureza aguda nem crônica, não havendo nenhuma formação de granuloma para todas as amostras após o implante. Apenas apresentaram uma certa aderência que foi mais acentuada (visível) para as amostras de PET-co-DEGT puro. Considerando que granulomas são indicativos de reação crônica inflamatória⁸³, esse resultado indica que leucócitos não foram mobilizados pelo biopolímero implantado. Esta observação é importante porque sugere que leucócitos não atuam como responsáveis por eventos envolvendo respostas inflamatórias para os filmes de PET-co-DEGT e blendas implantadas em camundongos.

As micrografias da microscopia eletrônica de varredura mostram as superfícies dos filmes antes e após implante. Observa-se na **Figura 27**, que o filme

de PET-co-DEGT apresenta uma camada de material biológico aderido em sua superfície. No entanto essa camada é ligeiramente reduzida na blenda 95/ 5 e praticamente não aderiu na superfície do filme da blenda 75/ 25.

Para investigar a natureza do material amorfo e verificar se essa camada aderida é oriunda do ácido hialurônico, foram realizados ensaios com a enzima hialuronidase.

3.3.1.1- Avaliação do Comportamento dos Filmes Poliméricos Pós Tratamento com Enzima Hialuronidase

As micrografias da **Figura 28** mostram o comportamento dos filmes pós tratamento com a enzima hialuronidase. Observou-se que após esse tratamento, todo o material depositado sobre os filmes poliméricos foi completamente removido, pois a aparência da superfície dos filmes das blendas de controle e tratadas com enzima é idêntica. A comparação dos implantes tratados com a enzima e controles demonstram que o ácido hialurônico é o maior componente depositado sobre os filmes após o implante nos camundongos. Se o ácido hialurônico ativa processos inflamatórios ainda há controvérsia. Tem sido demonstrado⁸⁴ que em geral soluções concentradas desse ácido parece inibir a atividade inflamatória de várias células. A deposição de elevada quantidade de ácido hialurônico sobre superfícies, pode formar um gel sobre esta devido a sua natureza polissacarídica. Esta deposição pode ser resultado de uma organização supramolecular desse ácido como aparece em muitos tecidos, como colágeno e humor vítreo.⁸⁴ Esta organização pôde prevenir o desenvolvimento de reações inflamatórias em nosso modelo experimental de implantação do biopolímero, pois foi observada elevada quantidade de ácido hialurônico sobre a superfície dos filmes implantados. PET-co- DEGT contendo 25% em peso de PEO não mostrou deposição do ácido hialurônico como também resposta inflamatória nos animais implantados. Isso pode refletir uma maior tolerância do sistema imune dos animais experimentais para esta blenda.

A elevada deposição de ácido hialurônico poderá reduzir a interação de células inflamatórias como leucócitos e macrófagos com biopolímeros. Para testar

essa hipótese nós investigamos se estas células inflamatórias interagiram diretamente com esses biopolímeros *in vitro*.

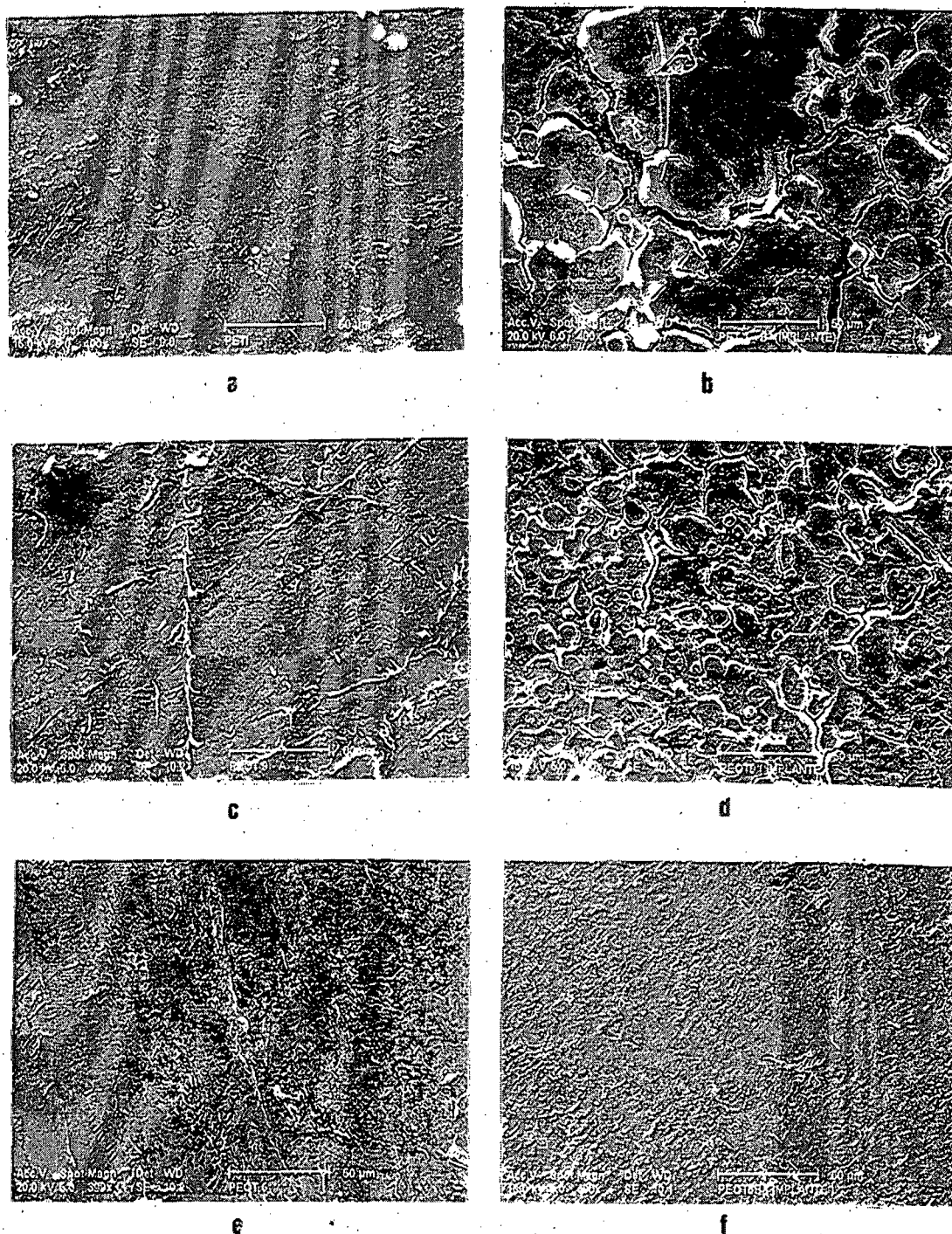


Figura 27: Micrografia do SEM dos filmes de PET-co-DEGT e Blendas PET-co-DEGT /PEO. (a) PET-co-DEGT controle; (b) PET-co-DEGT implantado; (c) blenda 95 / 5 controle; (d) blenda 95 / 5 implantada; (e) blenda 75 / 25 controle; (f) blenda 75 / 25 implantada.

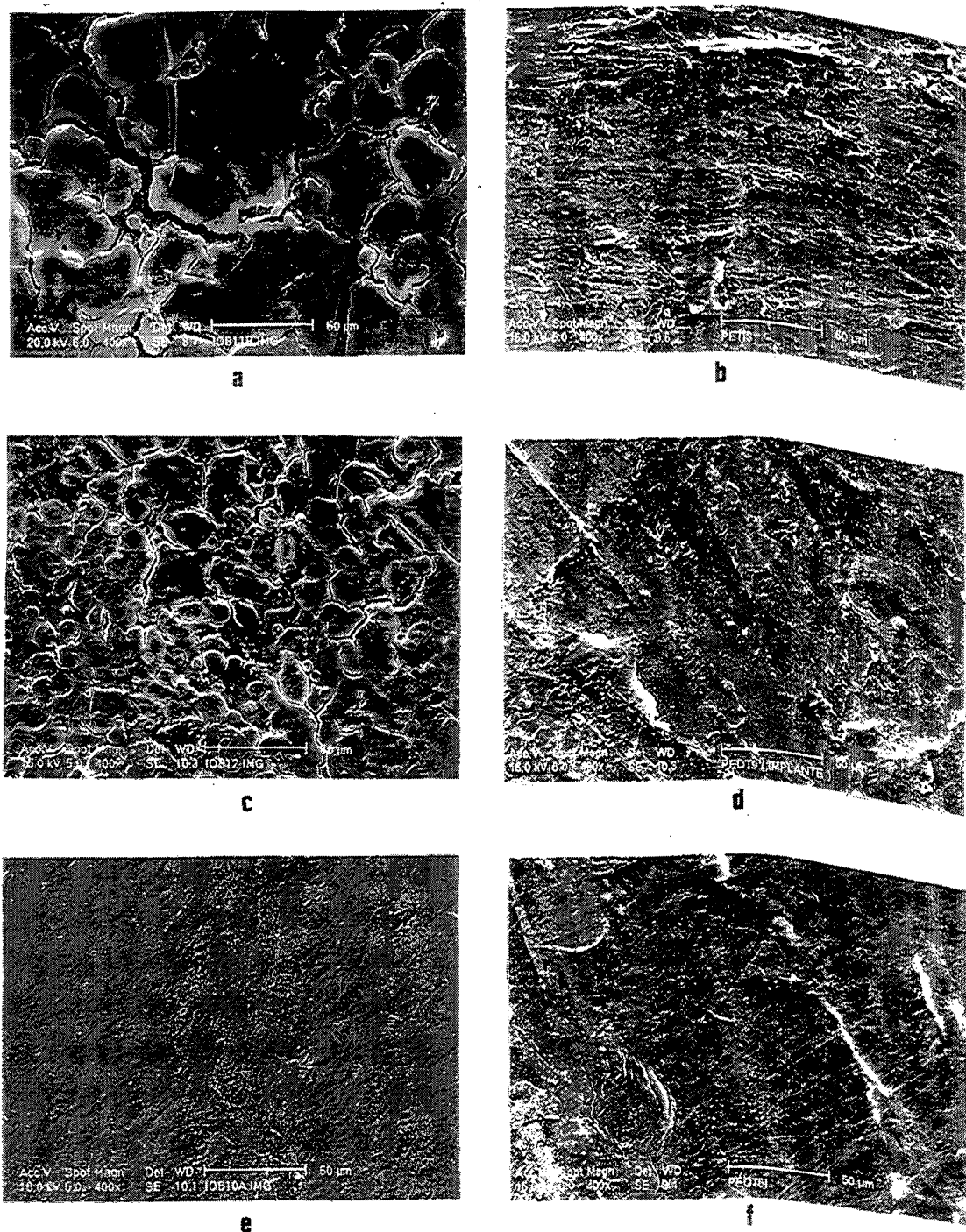


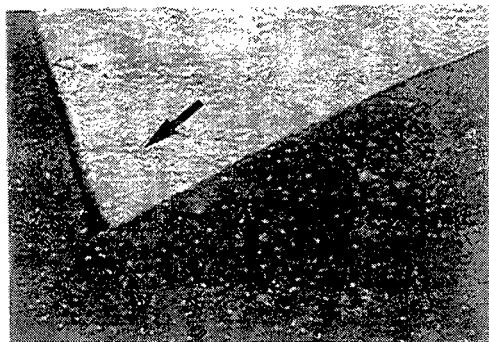
Figura 28: Micrografia do SEM para amostras pós tratamento com hialuronidase. (a) PET-co-DEGT controle; (b) PET-co-DEGT implantado; (c) blenda 95/5 controle; (d) blenda 95/5 implantada; (e) blenda 75/25 controle; (f) blenda 75/25 implantada.

3.3.2- Adesão de Macrófagos

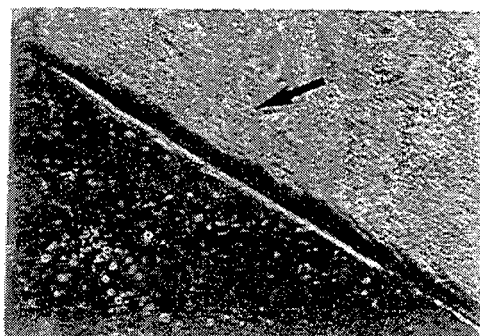
A **Figura 29** mostra micrografias de um teste que foi realizado para verificar se macrófagos podem interagir diretamente com o polímero PET-co-DEGT puro e blendas contendo 5 e 25 % em massa de PEO.

Para testar a adesão de macrófagos utilizou-se um sistema *in vitro* de cultura de células. Neste sistema as blendas não foram previamente implantadas em camundongos.

Examinando as blendas que foram mantidas em meio de cultura e inoculadas com macrófagos, não houve evidência de interações celulares com esses biopolímeros, como pode ser observado na **Figura 29**. Estes dados não foram resultados de efeitos tóxicos da blenda, uma vez que adesão de macrófagos na parte superior das placas de cultura foi observado durante nosso experimento. Este comportamento sugere que uma adesão de macrófagos não está correlacionada com a deposição de ácido hialurônico nos filmes implantados, considerando que os materiais aqui testados não foram previamente implantados nos animais experimentais. A ausência de adesão de macrófagos é um resultado importante para o implante, pois estas células estão envolvidas na formação de granulomas.



a



b



c

Figura 29: Micrografias contraste de fase da adesão de macrófagos para o polímero puro e para as blendas. Magnificância 50 x. (a) PET-co-DEGT; (b) PET-co-DEGT/PEO(95/5); (c) PET-co-DEGT/PEO(75/25).

3.3.3- Contato do Material Polimérico com células do Sangue

Quando um material biologicamente incompatível está em contato com o sangue, ocorre formação de trombos através de uma rápida adsorção de proteínas do plasma e de subsequente adesão de plaquetas. Muitas tentativas para reduzir a adesão de componentes do sangue na superfície de materiais sintéticos têm sido estudadas, entre elas os hidrogéis têm mostrado um bom desempenho para esta finalidade.⁸⁶ Para verificar se células (sanguíneas) periféricas inflamatórias poderiam interagir com biopolímeros de PET-co-DEGT e PEO testes *in vitro* foram realizados.

3.3.3.1- Contagem de Plaquetas

A adesão de plaquetas nos filmes de PET-co-DEGT variaram com o conteúdo de PEO. O filme de PET-co-DEGT puro mostrou uma adesão cerca de 9% do total de plaquetas. As blendas contendo 5 e 25% de PEO apresentaram 15 e 25% respectivamente, de adesão plaquetária, quando comparadas com o controle, como pode ser visto na **Tabela 12**. Tem sido descrito na literatura que pequenas diferenças de carga na superfície do endotélio podem induzir adesão de plaquetas na parede do vaso sem ativação de uma resposta inflamatória.⁸⁷ A adesão de plaquetas observadas em nossos experimentos com blendas contendo 5% e 25% de PEO pode ser devido a diferenças de densidade cargas na superfície dos filmes das blendas. Adesão plaquetária é afetada por pequenas diferenças de carga. É possível que o ácido hialurônico reduza a adesão de plaquetas nos filmes poliméricos *in vivo*, uma vez que a deposição dessas células não foi observado, como mostrado na **Figura 28**.

3.3.3.2- Contagem de Leucócitos

A **Tabela 12** também mostra os resultados dos testes de adesão de leucócitos periféricos. Adesão de leucócitos no polímero puro PET-co-DEGT praticamente foi igual ao controle. Quando testamos adesão nas blendas contendo 5 e 25% de PEO, uma pequena adesão de leucócitos, foi observada nestes experimentos (8 e 11%

respectivamente comparado ao controle). Como esta adesão ficou na faixa de 10% do valor total, não é estatisticamente significativa do ponto de vista biológico.

Tabela 10: Comparação da adesão de plaquetas e leucócitos periféricos na superfície dos filmes poliméricos.

	CONTROLE	PET-co-DEG 0 % PEO	PET-co-DEG 5 % PEO	PET-co-DEG 25 % PEO
Plaquetas*	470 ± 94	430 ± 5	400 ± 95	351 ± 36
Leucócitos**	7300 ± 770	7170 ± 595	6766 ± 439	6563 ± 830

* Contagem de plaquetas expressa em número de células/mm³ (x 10⁻³ células).

** Contagem de leucócitos expressa em número de células/mm³.

Estes resultados sugerem que a adesão de plaquetas *in vitro* nesses biopolímeros, não está correlacionada com reações inflamatórias, pois adesões não significativas de macrófagos e leucócitos periféricos foram observadas para estes materiais *in vitro*.

Considerando todos os resultados obtidos nos ensaios imunológicos *in vitro* e *in vivo* eles indicam que a ausência de resposta inflamatória *in vivo* está correlacionada a não adesão de macrófagos mononucleares observado *in vitro*. A deposição de ácido hialurônico *in vivo* pode ter uma ação inibidora em alguns eventos inflamatórios para estes biopolímeros implantados. Estes resultados sugerem que estes materiais poliméricos implantados possuem biotolerância ao sistema imuno do hospedeiro, após o implante.

Outros estudos realizados com PET tem mostrado que este biopolímero puro pode induzir a adesão de células inflamatórias *in vitro*^{46,62}, enquanto que para o PET modificado com PEO (SPIN) foi observado redução de adsorção de proteínas e adesões celulares. Em nossos estudos com PET-co-DEGT não foram observados processos inflamatórios, provavelmente devido à presença do dietileno glicol (DEG)

na estrutura desse polímero, ao qual, assim como ao PEO, já foi atribuída a capacidade de reduzir a adsorção de proteínas e talvez adesão celular em geral. Para as blendas utilizadas em nosso trabalho, a diferença reside no modo de preparação da matriz polimérica pois, estas foram preparadas a partir de uma mistura física entre PET-co-DEGT e PEO, enquanto que no trabalho discutido por Desai e colaboradores⁴⁴, a matriz polimérica foi preparada por modificação do PET com PEO a nível de superfície (SPIN), a chamada rede superficial física interpenetrante, onde filmes do PET foram mantidos em soluções concentradas de PEO por 30 min e 48 h. As massas molares do PEO empregado foram 5000, 18500 e 100000 g/mol, no presente trabalho utilizou-se PEO com massa molecular de 200000 g/mol.

A introdução de um material estranho dentro do organismo vivo, cria uma interface entre o material e o tecido. Isto significa que a tensão superficial, energia livre superficial, morfologia, propriedades elétricas, hidrofília, presença de grupos iônicos e contaminações da superfície do polímero intervira na interação polímero-tecido. PEO ou copolímeros contendo PEO, seja grafitizado ou adsorvido na superfície hidrofílica, tem mostrado capacidade de suprimir adsorção de proteínas e outras biomoléculas.^{88,89} Esse polímero promove a formação de uma camada hidrofílica na superfície que previne a adsorção desse tipo de material biológico. As possíveis causas da passividade do PEO são atribuídas a uma baixa energia interfacial, conformação molecular em solução aquosa e estabilização estérica.

4- Conclusão

Os polímeros PET-co-DEGT (contendo 37% de DEG) e PEO foram utilizados para preparar blendas através da mistura física dos componentes puros fundidos, a diferentes composições. Estas blendas estudadas micro e macroscopicamente utilizando-se diferentes técnicas, mostraram-se ser misturas miscíveis para as faixas de 0 a 20% e de 75 a 100% em massa de PET-co-DEGT. Na faixa intermediária, ou seja, de 20 a 75% em massa de PET-co-DEGT os resultados de análise térmica sugerem uma parcial miscibilidade dos componentes.

A influência da cristalinidade do componente amorfo nas blendas foi evidenciada, através da microscopia óptica, a qual mostrou que o tamanho e o crescimento dos esferulitos do PEO diminuem com o aumento do conteúdo de PET-co-DEGT na blenda, ou seja, esse polímero inibe a cristalização do PEO.

Os estudos de lixiviação mostraram que as blendas contendo de 5 a 25% de PEO quando mantidas em água, solvente do PEO, permitem a dissolução desse polímero de 20 a 50 % em massa, dependendo da temperatura do meio, num período de um mês. A permanência do PEO na blenda nestas condições viabilizou os estudos imunológicos.

Os ensaios imunológicos realizados *in vitro* e *in vivo* mostraram a biocompatibilidade destes materiais poliméricos, pois nenhum tipo de reação inflamatória foi observada. Estes resultados são positivos considerando as possíveis aplicações deste tipo de material na área biomédica.

5- Referências Bibliográficas

- 1 Kumaravel, G. & Jabarin, S.A. Extrusion block molding of high density polyethylene and poly(ethylene terephthalate) blends. *Advances in Polymer Technology*, V15, N3, p.191-204, 1996.
- 2 Won Ho Jo, Ryeong, M.L., Byung, G.M. et al. Miscibility of poly(ether imide)/ poly(ethylene terephthalate). *Polym. Bullet.* V33, p.113-118, 1994.
- 3 Lee, J.D., & Yang, S.V. Effects of mixing procedures on properties of compatibilized polypropylene/nylon 6 blends. *Polym. Engin. and Sci.*, V35, N23, p.1821-1833, 1995.
- 4 Jansen, P., Gomes, A.S. & Soares, B.G. Compatibilização blendas. *Polímero*, N2, p.43-48, 1996.
- 5 Lemons, J.E. Implant retrieval and its medical interesting. *Anales de Química Int. Ed.*, V93, S83-S87, 1997.
- 6 Zubiaga, Arturo Horta. *Macromoleculas: Unidade Didactica III*, 1. ed. Madrid: GETAFE, 1994, V2, p.353.
- 7 Cesteros, L.C., Isasi, J.R. & Katime, I. Study of the mixibility of poly(vinyl pyridines) with poly(vinyl acetate), poly(vinyl alcohol) and their copolymer J. *Polym. Sci., Polym. Phys. Ed.*, V32, p.223-230, 1994.
- 8 Velada, J.L., Cesteros, L.C., Meaurio, E. et al. Highly interacting polymer blends. Poly(monoethyl itaconate)/poly(vinylpyridine)s. *Polymer*, V36, N14, p.2765-2772, 1995.
- 9 Martínez, J.M., Nazábal, J., & Eguizábal, J.I. Miscibility level and properties of poly(ether imide) poly(ethyleneterephthalate) blends. *J. of Appl. Polym. Sci.*, V62, p.385-391, 1996.
- 10 Paul, D.R. & Barlow, J.W. Polymer Blendas or alloys. *J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem.* C18 (1), p.109-168, 1980.
- 11 Flory, P.J. Thermodynamic of High Polymer Solutions. *Journal Chemical Physics*, V10, p.51-57, 1942.
- 12 Huggins, M.L. *Thermodynamic Properties of Solutions of Long-Chain Compounds*. New York, Academic Press, 1942, V43, p.1.
- 13 Sotele, J.J., Soldi, V., & Pires, A.T.N. Characterization and morphology of novolak or poly(vinyl phenol)/poly(ethylene oxide) blends. *Polymer*, V38, N5, p.1179-1185, 1997.

- 14 Lu, X., & Weiss, R.A. Specific interactions and ionic aggregation in miscible blends of nylon 6 and zinc sulfonated polystyrene. *Macromolecules*, V25, p.6185, 1992.
- 15 Belfiore, L.A., Pires, A.T.N., Wang, Y. et al. Transition-metal coordination in polymer blends and model systems. *Macromolecules*, V25, p. 1411, 1992.
- 16 Pires, A.T.N., Cheng, C. & Belfiore, L.A. Transition-metal complexation blends and model systems. *Polym. Mat. Sci. & Eng.*, V61, p.466-470, 1985.
- 17 Belfiore, L.A., Ueda, Quin C.E. & Pires, A.T.N. solid-state ¹³C-NMR detection of the isotropic carbonyl line shape in blends of poly(vinylphenol) with main chain polyesters. *J. of Polym. Sci.: Part B. Polym. Phys.* V31, p.409-418, 1993.
- 18 Cesteros, L.C., Isasi, J.R. & Katime, I. Hydrogen bonding in poly(4- vinyl pyridine)/poly(vinyl acetate-co-vinyl alcohol) blends. An infrared study. *Macromolecules*, V26, p.7256-7262, 1993.
- 19 Jarvela, P. & Shuca, L. Dynamic mechanical properties and morphology of polypropylene / maleated polypropylene blends. *J. of Appl. Polym. Sci.* V62, N5, p.813-826, 1996.
- 20 Goh, S.H., Lee, S.Y. & Chong, Y.F. Miscibility of poly(methoxy methyl methacrylate) and poly (methyl thiomethyl methacrylate) with poly(vinylidene fluoride). *Polym. Bulletin*, V25, p.257-263, 1991.
- 21 Mark, H. F. et al. *Encyclopedia of Polymer Science and Engineering* 2ed. New York. J. Wiley, 1987, V3, p.765.
- 22 Tang, H., Dong, L.S., Zhang, J. et al. Miscibility and crystallization behavior of thermosetting polyimide thermoplastic polyimide blends. *Macromolecular Chemistry & physics*, V197, N2, p.543-551, 1996.
- 23 Fried, J. R., Karasz, F.E. & Macknight, W.J. Compatibility of poly(2,6-dimethyl-1,4-phenylene oxide) (PPO)/ poly (styrene-co-4-chlorostyrene) blends. Differential scanning calorimetry and density studies. *Macromolecules*, V11, N1, p.150-158, 1978.
- 24 Victor, J.R., Pita, R. & Monteiro, E.E.C. Estudos térmicos de misturas PVC / plastificantes caracterização DSC e TG. *Polímeros*, N1, p.50-56, 1996.
- 25 Kalfoglou, N.K. & Skafidas, D. S. Compatibility of blends of poly(ethylene terephthalate) with the ionomer of ethylene methacrylic acid copolymer. *Eur. Polym. J.*, V30, N8, p.933-939, 1994.
- 26 Lee, J.D. & Yang, S.M. Effects of mixing procedures on properties of compatibilized polypropylene / nylon 6 blends. *Polym. Engin. and Sci.*, V35,

- N23, p.1821-183, 1995.
- 27 Kalfoglou, N.K., Skafidas, D. S. & Sotiro-Poulou, D.D. Compatibilization of blends of poly(ethylene terephthalate) and linear low density polyethylene with the ionomer of poly(ethylene-co-methacrylic acid). *Polymer*, V35, N17, p.3624-3630, 1994.
 - 28 Maciel, A., Delreal, A., Garciagarduno, M.V. et al. Morphology and elastic properties of PP/EVA polymer blends. *Polym. Intern.*, V41, N3, p.227-236, 1996.
 - 29 Ferreira, L.A.S., Pessan, L.A. & Hage, E.J. Comportamento mecânico e termomecânico de blendas poliméricas PBT/ABS. *Polímeros*, N1, p.67-77, 1996.
 - 30 Siqueira, D.F. Compatibilização e otimização de blendas poliméricas. *Polim. Sci. & tecnol*, abr./jun., p.15-19, 1993.
 - 31 Martínez, J.M., Nazábal, J. & Eguizábal, J.I. Poly(ethylene terephthalate)/polyarylate blends: mixing and interchange reactions in injection molding. *J. Appl. Polym. Sci.*, V51, N2, p.223-230, 1994.
 - 32 Sungh, P.S. & Bhagat, S. PET and PBT blends. *Raw Materials and Applications (Popular Plastics & Packaging)*, p.49-51, 1994.
 - 33 Nagata, M., Kyotsukuri, T., Minani, S. ET AL. Biodegradability of poly (ethylene terephthalate) copolymers with poly(ethylene glycol)s and poly(tetramethylene glycol). *Polym. Intern.*, V39, N2, p.83-89, 1996.
 - 34 Yoshikai, K., Nakayama, K., & Kyotani, M. Thermal behavior: morphology and mechanical properties of blends strands consisting of poly(ethylene terephthalate) and semiaromatic liquid crystalline polymer. *J. of Appl. Polym Sci.* V62, N9, 1331-1338, 1996.
 - 35 Kolarik, J. Composite artificial tendons with hydrogel matrix. *Collection of Czechoslovak Chemical Communications*, V60, N11, 1995-2005, 1995.
 - 36 Dauillard, A., Dumazet, PH Chabert, B & Guillet, J. A comparative model anisothermal and isothermal crystallization of poly(ethylene terphthalate). *Polymer*, V34, N8, p.1702-1708, 1993.
 - 37 Barrett, L. W., Shaffer, O.L. & Sperling, L.H. *Journal of Applied Polym. Sci.* V48, N6, p.953-968, 1993.
 - 38 Vigier, G., Tatibouet, J., Benatmane, A. & Vassoille, R. Amorphous phase evolution during crystallization of poly(ethyleneterephthalate). *Colloid Polym, Sci.*, V270, p.1182-1187, 1992.

- 39 Seganov, I., Schutz, J.M. & Fakirov, S. *J. of Appl. Polym. Sci.* V32, p.3371-3392, 1986.
- 40 Turi, E.A. & Khanna, Y.P. Effect of diethylene glycol content of polyethylene terephthalate on its thermal transitions. *Thermal Analysis in Polymer Characterization. Selected paper presented of the Eastern Analytical Symposium*, New York, 1980. Edited by Edith A. Turi Heyden & Son Inc. 1981.
- 41 Patkar, M. & Jabarin, S.A. Effect of diethylene glycol (DEG) on the crystallization behavior of poly(ethylene terephthalate) (PET). *J. of Appl. Polym. Sci.* V47, p.1749-1763, 1993.
- 42 Richards, P.D., Weitz, E., Ouderuk, A.J. et al. Recrystallization rates and processes in laser-Amorphized poly(ethylene terephthalate). *Macromolecules* V26, p.1254-1259, 1993.
- 43 Martínez, J.M., Eguizábal, J.I. and Nazabal, J. Miscibility of poly(ether imide) and poly(ethylene terephthalate). *J. Appl. Sci.* V48, p.935-937, 1993.
- 44 Desai, N.P. & Hubbell, J.A. Solution technique to incorporate polyethylene oxide and water-soluble polymers into surfaces of polymeric biomaterials. *Biomaterials*, V12, p.144-153, 1991.
- 45 Desai, N.P. & Hubbell, J.A. Surface physical interpenetrating networks of poly(ethylene terephthalate) and poly(ethylene oxide) with biomedical applications *Macromolecules*, V25, p.226-232, 1992.
- 46 Desai, N.P. & Hubbell, J.A. Tissue response to intraperitoneal implants of polyethylene oxide modified poly(ethylene terephthalate). *Biomaterials*, V13, p.505-510, 1992.
- 47 Nagaoka, S & Nakao, A. Clinical application of antithrombogenic hydrogel with long poly(ethylene oxide) chains. *Biomaterials*, V11, p.119-121, 1990.
- 48 Merrill, W. E., Salzman, W.E., Wan, S. et al. Platelet-compatible hydrophilic segmented polyurethanes from polyethylene glycols and cyclohexane diisocyanate. *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs*, V28, p.482-487, 1982.
- 49 Grainger, D. W., Nojiri, C., Okano, T. et al. In vitro and in vivo platelet-interaction with hydrophobic poly(ethylene oxide) polystyrene multiblock copolymers. *J. Biomed. Mater. Res.* V23, p.979-1005, 1989.
- 50 Kjellander, R. & Florin, E. Water structure changes in thermal stability the system poly(ethylene oxide) water. *J. Chem. Soc. Faraday Trans*, N1, V77, p.2053, 1981.
- 51 Osmond, D. W. J., Vincent, B. & Waite, F.A. *Colloide Polymer Sci.*, V253, p. 676,

- 1983.
- 52 Napper, D.H. Steric stabilization. *J. Colloide Interface Sci.*, V58, N2, p.390 - 406, 1977.
 - 53 Jin Ho Lee, Kopecek, J & ANDRADE, J.D. Protein-resistance surface prepared by PEO containing block copolymer surfactants. *Biomed. Mater. Res.* V23, p.351-368, 1989.
 - 54 Alsalah, H.A. & Qudah, A.M.A. Phase behaviour of poly(ethylene oxide) /poly (styrene-co-maleic anhydride) blends. *Polym. Intern.*, V42, N4, p.429-435, 1997.
 - 55 Zhao, W.W., Yu, L., Zhong, X.G. et al. The compatibility and morphology of chitosan poly(ethylene oxide) blends. *J. of Macromolecular Sci. Physics*, V34, N3 p.231-237, 1995.
 - 56 Beele, H., Thierens, H., Deveus, R. et al. Skin organ culture model to test toxicity of poly oxyethylene networks. *Biomaterials*, V13, N14, p.1031-1037, 1992.
 - 57 Graham, N. B. & MC Neil, M.E. Hydrogel for controlled drug delivery. *Biomaterials*, V23, p.1345, 1982.
 - 58 Vallet-Regí, M. Introduction to the world of biomaterials. *Anales de Química Int. Ed.* V93, N1, S6-S14, 1997.
 - 59 Wilson, J. Biocompatibility and tissue response to implants. *Anales de Química Int. Ed.*, V93, N1, S15-S16, 1997.
 - 60 Gogolewski, S. Selected topics in biomedical polyurethanes. *Colloid and Polym. Sci.*, V267, N9, p.769-784, 1989.
 - 61 Cenni, E., Ciapetti, G., Savarino, L. et al. Cytotoxicity and capability of activating hemocoagulation of poly (butylene terephthalate) filters. *Clin. Mater.*, V14, N3, p.191-198, 1993.
 - 62 Tang, L & Eaton, J. Fibrin(ogen) mediates acute inflammatory responses to biomaterials. *J. Exp. Med.*, V178, p.2147-2156, 1993.
 - 63 Brown, M.E. *Introduction to Thermal Analyses Techniques and Applications*. New York: Chapman, 1988, p. 19.
 - 64 Mark, H. F. et al *Encyclopedia of Polymer Science and Engineering*, 2ed. New York: J. Wiley, 1987, V5, p.299-329.
 - 65 Davis, T.P. & Huglin, M.B. Effect of crosslinking on the properties of poly(2-hydroxi ethyl methacrylate) hydrogels. *Angew Makromol. Chem.* V189, p.195, 1991.

- 66 Cesteros, L.C., Rego, J.M., Katime, I. et. al. Evidence from infrared spectroscopy for hydrogels poly(monobenzil itaconate blends). *Polymer Comm.*, V31, p.152-155, 1990.
- 67 Sawyer, L. & Grubb, D.T. *Polymer Microscopy*, New York: Chapman, 1987.
- 68- Robert C. Weast *Handbook of Chemistry and Physics*, The Chemical Rubber Co.(Ed), p. E234, 1969.
- 69 Wojuzkij, S.S., Kamenskij, A.N. & Fodimann, N.M. *Kolloid Z. Z. Polymer*, V215, p.36, 1967.
- 70- Duncan J. Shaw *Introdução a Química dos Coloides e de Superfícies*, Edgard Blücher Ltda (Ed), 1975.
- 71 Billmeyer, F.W. Jr. *Textbook of Polymer Science*, 3ed. New York: J. Wiley, 1984, p.208-213.
- 72 Brandrup, E.H., Immergut, E.H. ed, *Polymer Handbook*, New York: J. Wiley, 1975.
- 73 Gallagher, G., Rees, R.C. & Reynolds, G.W. *Tumor Immunobiology*, 1 ed, IRL press, 1993.
- 74 Zakrezewsk, G.A. *Polymer*, V14, p.347, 1973. Apud ref. 22
- 75 Aubin, M.& Prud'home, R.E. Miscibility in blends of poly(vinyl chloride) and poly lactones. *Macromolecules*, V13, p.365-369, 1980.
- 76 Nassar, T.R., Paul, D.R. & Barlow, J. W. Polyester - Polycarbonate blends. II- Poly (ethylene terephthalate). *J of Appl. Polym. Sci.*, V23, p.85-99, 1979.
- 77 Schurer, J.W., De Boer, A. & Challa, G.. Influence of tacticity of poly(methyl methacrylate) on the compatibility with poly(vinyl chloride). *Polymer*, V16, p.201-204, 1975.
- 78 Bao, Q.B. & Bagga, C.S. The dynamic mechanical analysis of hydrogel. *Thermochemical Acta*, V286, p.107-113, 1993.
- 79 Starkweather Jr, H.W. *Polymer Compatibility and Incompatibility Principles and Practices*. ed. K. Solc, New York: Harwood Academic, 1982.
- 80 Clough, N.E., Richards, R.W. & Ibrahim, T. Melting point depression in ethylene vinylacetate copolymer mixtures. *Polymer*, V35, N5, p.1044-1050, 1994.
- 81 Morra, B.S. & Stein, R.S.J. Melting studies of poly(vinylidene fluoride) and its blends with poly(methyl methacrylate) *Polym. Sci. Polym. Phys. Ed.*, V20

- p.2243- 2259, 1982.
- 82 Pomposo, J.A., Dejuana, R., Migica, A. et al. Binary poly(ethylene oxide) poly (methyl methacrilate-co-ethyl methacrylate) blends- miscibility prediction from model compound mixtures experimental phase behavior. *Macromolecules*, V29, N2, p.7038-7046, 1996.
 - 83 Alvarez Silva, M., Silva, L.C.F. & Borojevic, R. Cell membrane associated proteoglycans mediate extracellular myoblast proliferation in gramulomatous inflammatory reaction to shistosoma eggs. *J. Cell. Sci* V104, p.477-489, 1993.
 - 84 Laurent, T. G. & Fraser, J.R. Hyaluronon, *FASEB J.* V6, p.2393 -2404, 1992.
 - 85 Scott, J.E. Supramolecular organization of extracellular matrix glucosaminoglycans, *in vitro* and in tissues. *FASEB, J.* V6 2339-2645, 1992.
 - 86 Nagaoko, S., Mori, Y., Tanzona, H. et al. Interaction between blood components and hydrogels with poly (oxyethylene) chains. in: Shalaby, S.W. Hoffman, A.S. Ratner, B.D. et al (Eds.). *Polymer as Biomaterials*. New York: Plenum Press, 1984, p.361-374.
 - 87 Mark, H. F. et al *Encyclopedia of Polymer Science and Engineering* 2ed. New York: J. Wiley, 1987, V4, 752-767.
 - 88 Coleman, D.L., Gregonis, D.E. & Andrade, J. The minimum interface free energy and the optimum polar/apolar ratio hypothesis. *J. Biomed. Mater. Res.* , V16, p.381, 1982.
 - 89 Tiberg, F., Brink, C. & Hellsten, M. et al. Immobilization of protein to surface grafted PEO/PPO block copolymer colloid. *Polym. Sci.*, V270, p.1188-1193, 1992.

CAPÍTULO VI

II- Hidrogéis de PHEMA e P(HEMA-co-MMI): Estudo da Cinética de Intumescimento e de Liberação de Fenobarbitona.

6- Introdução

6.1- Hidrogéis

Gel é uma substância com estrutura reticulada que retém em seu interior alta quantidade de solvente. Se o solvente for orgânico ou aquoso o gel é denominado organogel ou hidrogel, respectivamente. Hidrogéis são polímeros hidrofílicos, insolúveis em água, brandos, elásticos e em presença de água se intumescem, aumentando consideravelmente de volume, mas mantendo sua forma e atingindo o equilíbrio físico-químico de intumescimento.¹

As forças coesivas que produzem a reticulação não são somente de caráter covalente. Atuam também outras como : eletrostáticas, hidrofóbicas, interações dipolo-dipolo ou ligações de hidrogênio.² Tanto o grau como a natureza da reticulação, a taticidade e a cristalinidade do polímero, são responsáveis pelas características que aparecem no intumescimento do hidrogel. Estas características são conseqüências de fatores como:

- (a) Seu caráter hidrofílico que é devido a presença de grupos tais como: **-OH, -COOH, -CONH₂, -CONH, -SO₃H.**
- (b) Sua insolubilidade em água que é devido a existência de rede tridimensional em sua estrutura.
- (c) A consistência elástica (sensação suave ao toque) que pode ser devido a natureza do monômero de partida e a baixa densidade de reticulação, como foi verificado por Alen e colaboradores.³

(d) O balanço entre forças intermoleculares dispersantes que atuam sobre as cadeias hidratadas e as forças coesivas que não impedem a entrada de água na rede, determinam a morfologia em presença de água.⁴

A capacidade para absorver água e espécies iônicas, sem perder a forma, é de grande valor em alguns hidrogéis naturais tais como os que se encontram em músculos, tendões, cartilagens, intestinos. Os géis iogênicos ou géis carregados formam um grupo especial para o qual o grau de intumescimento e as propriedades relacionadas com a resistência do material dependem do pH do meio.⁴ A partir do trabalho pioneiro de Wichterle e Limm em 1960,⁵ sobre o uso de hidrogéis com aplicações biomédicas, estes tornaram-se uma classe de materiais extensivamente estudados com a finalidade de aplicações nesta área.^{6,7} Como por exemplo lentes de contato e matrizes para liberação controlada de drogas.⁷

6.1.1- Terminologia Empregada na Síntese de Hidrogéis

A síntese de um hidrogel é em essência um processo de polimerização com uma série de peculiaridades que derivam das características específicas dos materiais empregados. Além do solvente, monômero, iniciadores, são introduzidos outros elementos como agente de reticulação e o composto anti-aderente com a finalidade de evitar a adesão do hidrogel nas paredes do recipiente onde foi realizada a reação de polimerização. Na síntese de hidrogéis a água é o solvente mais comumente empregado, quando trata-se de polimerização em solução, o que não impede que em alguns casos se utilizem outros solventes puros ou misturados, que posteriormente são removidos por evaporação até formar um xerogel (rede polimérica sem nenhum líquido em seu interior), para, finalmente, voltar a ser solvatado em água.⁸

6.1.1.1- Monômero

Os monômeros mais comumente utilizados na síntese de hidrogéis podem ser divididos em três diferentes categorias. A **Tabela 1** apresenta exemplos de uma dessas categorias.⁹

(a) Monômeros com substituintes laterais não ionizáveis. Nesta classe podem ser incluídos a N-metilacrilamida, N-vinilpirrolidona, metacrilato de 2-hidroxietil, etc.¹⁰

(b) Monômeros com grupos funcionais ionizáveis, tais como: ácido acrílico metacrílico, estireno sulfônico, vinil sulfônico, itacônico e 2-acrilamida-2-metilpropano sulfônico, 2-vinilpiridina, 4-vinilpiridina, vinilamina e os monoitaconatos de arila e alquila. Os hidrogéis obtidos a partir desses monômeros em geral absorvem grande quantidade de água e por isto não apresentam boas propriedades mecânicas.¹¹

(c) Monômeros cujo grupo lateral consiste em dois grupos com cargas e unidos a cadeia principal. Como exemplo podemos citar, N-(3-sulfopropil)-metacrilato de 2-hidroxietil-N,N'-dimetilamônio sulfobetaina. A característica principal desses monômeros é que apresentam um efeito antipolietrolítico, ou seja, a viscosidade intrínseca do polímero linear em solução salina é maior que em solução aquosa ou para um polímero reticulado o intumescimento da rede é maior em solução salina.⁶

6.1.1.2- Iniciadores

Independentemente do tipo de polimerização e dos monômeros utilizados, é necessário empregar um agente iniciador da reação de polimerização. Entretanto a escolha do iniciador depende do(s) monômero(s) que se deseja polimerizar. No caso de copolimerização o iniciador deve servir para todos os monômeros que fazem parte do sistema. Como exemplo de iniciadores podemos

citar: radiação gama¹², pares redox¹³, iniciadores formadores de radicais livres¹⁴⁻¹⁷ ou de íons¹⁸.

O iniciador utilizado neste trabalho pertence a classe de iniciadores formadores de radicais livres que são substâncias promotoras da formação de radicais livres monoméricos os quais reagem em cadeia se as condições forem adequadas. Necessita-se concentrações de iniciador muito pequenas, uma vez que uma só molécula do iniciador é capaz de produzir uma ou mais cadeias longas.¹⁴ Um dos iniciadores desta família mais comumente usado em polimerizações é 2,2'-azobisisobutironitrilo (AIBN).¹⁵ Outros exemplos de azoiniciadores utilizados na síntese de hidrogéis são: 2,2'-azo-bis-dimetilisobutirato e o ácido 4,4' - azo- bis- cianopentanóico.¹⁶ A esta classe de compostos ou a outros semelhantes chamamos genericamente de azocompostos. Também destacam-se os peróxidos como por exemplo, o peróxido de benzoila que foi utilizado por Korsmeyer e colaboradores¹⁷ na síntese do hidrogel poli(metacrilato de 2-hidroxiethyl/N-vinilpirrolidona).

Tabela 1: Exemplos de hidrogéis de acordo com a natureza de seus componentes.⁹

HIDROGÉIS A BASE DE:	MONÔMERO	AGENTES RETICULANTES	COMONÔMEROS COMUMENTE EMPREGADOS
Monômeros com substituintes laterais não ionizáveis	Metacrilato de 2-hidroxi etil	Dimetacrilato de etileno-glicol	Ácido metacrílico Ácido acrílico
	Acrilato de 2-hidroxi etil	Trimetacrilato de trimetil-propano	Metacrilato de 1-hidroxi-propil
		Dimetacrilato de dietileno-glicol	Metacrilato de 2-hidroxi-propil
		Hexametileno bis(metacril-oxietilencarbonato)	Metacrilato de 5-hidroxi-3-oxapentil
		Dimetacrilato de 2-hidroxi-trimetileno	Metacrilato de 8-hidroxi-3,6-dioxaocil
		Dimetacrilato de 2,3-di-hidroxitrametileno	Metacrilato de glicil Acrilato de etila Acrilato de butila
		N- metil acrilamida	N,N'-metilenobisacrilamida 1,3,5-triacriloiilhexahidro-triazina
	N-vinil pirrolidona	N,N'-metilenobisacrilamida	Acrilonitrila
		Metilenobis-4-feniliso-cianato	
		Dimetacrilato de etileno-glicol	
Metacrilato de alila Divinilbenzeno			

6.1.1.3- Agente Reticulante

É importante considerar que na síntese de hidrogéis, em função do monômero e comonômero que se utilize, a escolha do agente reticulante é fundamental na hora de otimizar as propriedades do hidrogel. Tanto a natureza como a concentração do agente reticulante afetam a distintas propriedades, tais como: a capacidade do hidrogel em absorver e difundir água, a mobilidade das cadeias poliméricas, o tamanho dos poros e a mobilidade de substâncias quando forem carregadas dentro do hidrogel.

Na **Tabela 1** estão relacionados uma série de agentes reticulantes para cada tipo de monômero a fim de se obter hidrogéis com propriedades e características desejadas. Como pode ser observado nesta tabela os agentes reticulantes devem possuir vários grupos reativos em sua estrutura, para promover o reticulado de distintas cadeias poliméricas, sendo normalmente compostos tetrafuncionais e hexafuncionais. Entre os compostos apresentados destaca-se o dimetacrilato de etileno glicol (EGDMA), muito utilizado na síntese de géis de polimetacrilatos. Katime e Vadillo¹³ utilizaram este agente reticulante, bem como o N,N'-metileno bisacrilamida para sintetizar hidrogéis de poliacrilamida /poli(monoitaconatos de alquila).

6.1.2- Síntese dos Hidrogéis

Nas últimas décadas tem sido utilizado com maior frequência na síntese de hidrogéis reações de copolimerizações nas quais um dos monômeros tem caráter hidrofílico e o outro hidrofóbico.¹⁹ O motivo desta escolha está no interesse em melhorar as propriedades mecânicas do hidrogel resultante. Não obstante os primeiros hidrogéis foram sintetizados com um só tipo de monômero. Os métodos empregados podem englobar dois grandes grupos:

(a) *Polimerização em massa*. Neste tipo de polimerização somente monômeros, iniciador e agente reticulante são colocados em um sistema reacional. Se obtém desta forma um polímero sólido,¹⁵ que pode apresentar bolhas como

conseqüência do aumento da viscosidade da mistura reacional que produz pontos localizados com gradientes de temperatura.

(b) *Polimerização em solução*. Neste caso o processo se realiza em presença de um solvente. Se o agente reticulante não é utilizado, se obtém uma solução do polímero que mais tarde pode ser precipitado e reticulado fotoquímica ou termicamente.²⁰ Entretanto se o agente reticulante está presente o resultado final não é uma solução e sim um gel solvatado.

6.1.3- Propriedades dos Hidrogéis

Derivadas da situação de intumescimento do hidrogel há uma série de propriedades interessantes ao atingir o equilíbrio de intumescimento com o tempo, as quais são descritas nos itens a seguir.

6.1.3.1- Conteúdo de Água no Equilíbrio²¹

O conteúdo de água no equilíbrio de intumescimento afeta outras propriedades tais como: permeabilidade, biocompatibilidade, propriedades mecânicas e de superfície .

Este conteúdo em água é afetado pela composição química do hidrogel e sua densidade de reticulação. Por calorimetria diferencial de varredura (DSC) é possível observar que a água existe em uma série de estados cujo extremos são: um estado fortemente associado com o polímero reticulado (água associada), assim como um estado inalterado pela natureza do polímero (água não associada). De qualquer modo, o conteúdo de água em equilíbrio não dá informação dos possíveis estados da água dentro do hidrogel. No intumescimento aparece uma força resultante da combinação de duas forças, uma de caráter termodinâmico que promove a incorporação do solvente no polímero por diferença de potencial químico e a outra de caráter retrátil, que é exercida pelas cadeias que compõem a rede tridimensional. A pressão de

intumescimento está relacionada a esta força resultante. Quando esta for nula o intumescimento será interrompido.

Em equilíbrio com água, a pressão devido ao intumescimento é zero. Esta pressão P_{sw} obedece a relação empírica:⁹

$$P_{sw} = kC^n \quad (6.1)$$

Onde k e n são constantes cujo os valores oscilam entre 2 e 3 e C é a concentração do polímero reticulado.

Quando o estado de equilíbrio é atingido o intumescimento pode ser expresso em peso, volume ou comprimento. A fração em peso de água ou conteúdo de água no hidrogel W_f é dado por:

$$W_f = \frac{\text{peso úmido} - \text{peso seco}}{\text{peso úmido}} \quad (6.2)$$

Sendo a percentagem em peso de água:

$$\%W = W_f \times 100 \quad W < 100 \quad (6.3)$$

A percentagem de hidratação ou índice de intumescimento é expresso por:

$$\% H_p = \frac{\text{peso úmido} - \text{peso seco}}{\text{peso seco}} \times 100 \quad (6.4)$$

Sendo que H_p pode ter valores >100 .

O grau de intumescimento é denotado por :

$$D_{sw} = \frac{\text{peso úmido}}{\text{peso seco}} \quad D_{sw} \geq 1 \quad (6.5)$$

6.1.3.2 Tensão Superficial e Molhabilidade Superficial

As propriedades superficiais de um material são importantes para estabelecer sua biocompatibilidade. Entre as propriedades superficiais mais importantes se encontra a molhabilidade superficial, cujos valores se obtém determinando-se a tensão superficial crítica, sendo essa objeto de vários estudos.^{22, 23}

A tensão superficial pode ser determinada a partir de medidas de ângulo de contato de um líquido com a superfície do material sólido,²⁴ como foi visto anteriormente no capítulo II (2.1.8). A medida do ângulo de contato de uma série de líquidos com diferentes tensões superficiais conduz a determinação da tensão superficial crítica. Sedev e colaboradores²⁵ estudaram o efeito do intumescimento no ângulo de contato de um fluorpolímero, com diferentes solventes (octano, dodecano e hexadecano).

6.1.3.3- Permeabilidade 26

Membranas de hidrogéis podem ser preparadas mediante polimerização dos componentes monoméricos em ausência de agentes reticulantes. O polímero obtido em solução forma filmes que posteriormente se reticulam térmica ou fotoquimicamente. As membranas assim obtidas apresentam uma baixa tensão superficial com os fluxos aquosos e biológicos, sendo que seu conteúdo de água associada permite controlar a permeabilidade. Assim observa-se que o transporte de íons através da membrana não somente depende do seu tamanho, como também do conteúdo de água que é o fator que condiciona o tamanho dos poros. Tendo em conta que esses dependem da estrutura molecular, é possível preparar membranas com diferentes tamanhos de poros e portanto que permitam a passagem seletiva de diferentes íons.

6.1.3.4- Permeabilidade ao Oxigênio²⁶

Esta propriedade é de vital importância na aplicação de hidrogéis para lentes de contato, pois a córnea requer O_2 para o metabolismo de seu principal nutriente, a glicose. O oxigênio dissolvido na fase aquosa do hidrogel, move-se através das lentes e é conduzido pela diferença de concentração entre a atmosfera e a córnea. A quantidade de O_2 que penetra na córnea depende de quanto está em solução e da resistência do hidrogel para esta migração.

Nos hidrogéis a permeabilidade ao O_2 se encontra governada pelo conteúdo de água no equilíbrio de intumescimento. Quando os hidrogéis apresentam conteúdos de água menores ou iguais a 30 % a permeabilidade ao O_2 depende da estrutura polimérica que condiciona a proporção de água "associada" e de água "livre".

6.1.3.5- Propriedades Ópticas

Foi comprovado²⁷ que o índice de refração depende da composição química, do grau de intumescimento e da natureza do solvente que produz tal intumescimento. Quando a mistura monomérica é polimerizada em presença de uma quantidade elevada de um solvente com baixo poder de solvatação se produz uma separação de fase e o gel que se obtém é heterogêneo, pois apresenta regiões com diferentes índices de refração e portanto é um gel turvo. Por outro lado, um gel originalmente homogêneo pode converter-se em um gel com turbidez quando o poder solvatante do solvente que intumescer o gel se "empobrece". Este "empobrecimento" do poder de solvatação pode ser devido as variações de temperatura, pH ou intercâmbio de um bom solvente com outro de menor poder de solvatação (composição do solvente). A composição química dos hidrogéis copoliméricos pode ser determinante para a homogeneidade desses, portanto, para possuírem determinadas propriedades ópticas.²⁸

6.1.3.6- Propriedades Mecânicas

As propriedades mecânicas de um hidrogel melhoram quando o monômero é capaz de formar ligações de hidrogênio, ainda que em contra partida seja mais sensível as variações de temperatura e pH do meio.²⁹

Um hidrogel intumescido se transforma em um material flexível e apresenta baixa resistência à tração e à ruptura. Entretanto o comportamento elástico e a rigidez dos hidrogéis dependem da estrutura molecular, da densidade de reticulação, da formação de ligações covalentes e forças de interação iônica, polares ou estéricas. Apesar de existirem combinações monoméricas que ao formar o hidrogel apresentam boas propriedades de absorção de água e propriedades mecânicas melhoradas, frente as primeiras gerações de hidrogéis, sem dúvida, o problema de resistência à ruptura estimula as pesquisas nesta área.³⁰

A resistência mecânica³¹ representa a capacidade de um material em suportar a ação de uma força sem romper-se, e geralmente se caracteriza pelo esforço (de compressão ou de tração) que induz a ruptura. O sistema de medida mais comumente empregado para obter os diagramas de tensão-deformação é similar ao que se consegue mediante um ensaio de tração, ou seja, deformando um corpo de prova e registrando esta deformação frente a tensão aplicada. A tensão, σ , se define como a força aplicada por unidade de área da amostra e a deformação é dada por $(\lambda - 1)$, onde λ é a razão entre o comprimento deformado (L) e não deformado (L_0) do hidrogel.

Existe uma relação direta entre as propriedades de um hidrogel e sua estrutura, de maneira que ambas características não podem ser consideradas independentes, uma vez que as condições de preparação influem de forma decisiva na estrutura polimérica e conseqüentemente nas propriedades finais que apresentará esse hidrogel.³²

O grupo de Huglin³³ na Inglaterra tem analisando e estudado as propriedades mecânicas. Em um de seus trabalhos com hidrogéis de poli(N-

vinil-2-pirrolidona), reticulados com EGDMA, encontraram valores de módulo de Young, E , compreendidos entre 0,019 e 0,504 MN.m⁻² a 294 K, para concentrações de agente reticulante variando de 0,5 - 5% e conteúdo de água elevados (próximos a 95%). A partir das mesmas medidas de tensão-compressão foi obtido o módulo de compressão (ou rigidez), G , e a partir deste o valor da densidade de reticulamento efetiva e a massa molar entre os nodos da rede (massa molar de reticulamento), que oscilou entre 216 Kg.mol⁻¹ (para hidrogéis com 0,5% de EGDMA) e 11 Kg.mol⁻¹ (para hidrogéis com 5% de EGDMA). Estes módulos variaram com a temperatura e aumentaram significativamente com a percentagem de reticulante no hidrogel.

Güven e Sen³⁴ em um estudo sobre propriedades mecânicas analisaram o módulo de sistemas de N-vinil-2-pirrolidona/reticulante/água com diferentes conteúdos de água e encontraram valores entre 0,721 e 2,717 MN.m⁻² para índices de intumescimento entre 140 e 420%.

Smetana e colaboradores³⁵ demonstraram que copolímeros formados por HEMA/ácido acrílico possuem melhores propriedades mecânicas e são mais biocompatíveis que o PHEMA puro, o qual em determinados implantes foi capaz de induzir reações inflamatórias.

6.1.3.7- Biocompatibilidade

A importância dos hidrogéis como biomateriais se deve a semelhança de suas propriedades físicas com os tecidos vivos. Esta semelhança se baseia no elevado conteúdo de água e na consistência branda e elástica, assim como baixa tensão interfacial. Em função disto possuem muitas aplicações que compreendem: catéteres, sensores (eletrodos), substrato de culturas celulares, membranas de hemodiálises, lentes de contato flexíveis, próteses (urétra, esôfago, condutos biliares...) enxertos vasculares, imobilização de enzimas, sistemas liberadores de droga entre outros.³⁶ Jeyanthi e Rao³⁷ utilizaram

biomateriais compostos por PHEMA e colágeno obtendo resultados satisfatórios. Ao incluírem colágeno nos géis de PHEMA os compostos resultantes mostraram-se altamente biocompatíveis quando implantados subcutâneamente em camundongos. Em um estudo realizado por Gatenholm e colaboradores³⁸ sobre imobilização de bactéria do mar, foi constatado que hidrogéis de HEMA possuem características sensíveis a imobilização deste tipo de bactéria.

6.2- Propriedades de Alguns Hidrogéis Poliméricos

(a) *Poliacrilamida e derivados:*

Estes hidrogéis podem ser preparados mediante a polimerização por radicais livres de soluções aquosas que contém o monômero e pequenas quantidades do agente reticulante (geralmente N-metil-N-bisacrilamida, de estrutura química similar ao monômero). São obtidos hidrogéis transparentes, mecanicamente frágeis e capazes de reter grande quantidade de água, dependendo da percentagem de reticulante. Estes materiais são relativamente estáveis sob condições fisiológicas de pH e temperatura, onde pode-se citar os primeiros trabalhos realizados por Moens e colaboradores.³⁹ Nagase e colaboradores⁴⁰. Também em 1973 Kopecek e colaboradores⁴¹ estudaram a compatibilidade de hidrogéis com tecidos vivos em camundongos e comprovaram uma boa tolerância.

Novoa e colaboradores⁴² apresentaram resultados obtidos na síntese, caracterização, cinética de intumescimento (a pH = 7 e T= 298 K), propriedades térmicas e mecano-dinâmicas de diferentes hidrogéis de N-hidroxiacrilamida com diferentes derivados monosubstituídos do ácido itacônico(monoitaconatos de metil, etil, n-propil e n-butil), avaliando a influência do grupo substituinte nas propriedades de intumescimento e mecânica dos hidrogéis.

(b) Poli(*N*-vinil-2-pirrolidona):

Este polímero é muito hidrofílico, pois é altamente interativo com água, não sendo necessário o uso de um agente reticulante para formação de hidrogéis, devido a possibilidade de autoreticulação e de altas interações com água. Esta propriedade permite que seja utilizado na produção de hidrogéis com elevado conteúdo de água. Sendo de grande interesse no campo da medicina e farmacologia. Um de seus principais usos foi estudado por Jenkins e colaboradores⁴³ em 1956, como dilatador plasmático, não foi observado nenhum efeito tóxico ou trombogênico, podendo manter o fluxo circulatório em casos de feridas graves ou traumatismos. Entretanto, em 1960 Mohn⁴⁴ comprovou a retenção destes no fígado, pulmão e rins; o que obrigou a abandonar seu uso como dilatador, sendo neste caso utilizado outros compostos como dextranas por exemplo.

Luttinger e colaboradores⁴⁵ utilizaram bis(4-fenil isocianato) como reticulante para obtenção de membranas de diálises. Em 1974 Davis⁴⁶ utilizou N-bisacrilamida como agente reticulante na preparação desses hidrogéis a fim de serem utilizados para implantes de sistemas de liberação controlada de drogas.

Liu e colaboradores⁴⁷ estudaram o comportamento do intumescimento de hidrogéis de poli(*N*-vinil-2-pirrolidona-co-etileno dimetacrilato) [N-VP/EDMA] e poli(dimetil acrilamida-co-etileno dimetacrilato) [DMA/EDMA] eles observaram que o conteúdo de água em equilíbrio aumentava com o aumento de DMA no copolímero, bem como o conteúdo de água foi menor para hidrogéis contendo (N-VP). O estudo foi realizado para um intervalo de temperatura entre 280 a 338 K.

(c) Poli(álcool vinílico) [PVA]

Este polímero obtido por hidrólise do poliacetato de vinila, tem uma ampla aplicação na biomedicina. Assim, os géis obtidos por reação do formaldeído com PVA em solução são muito esponjosos e com grandes poros, comercialmente denominado de Ivalon, que é utilizado para o tratamento de hernias, substituição de condutos e em cirurgias cardiovasculares, plásticas e de reconstituição. Merrill e colaboradores⁴⁸ obtiveram membranas para hemodiálise a partir do PVA com uma mistura de reticulantes constituída por glutaraldeído /formaldeído e o anticoagulante heparina. Comparadas com outras membranas de celofane apresentaram maior permeabilidade a moléculas de pesos moleculares intermediários (como insulina por exemplo). Em estudo mais recente, Tamai e colaboradores⁴⁹ estudaram interações polímero-água em membranas de PVA; poli(vinil metil éter), [PVME] e poli(N-isopropilacrilamida), [PNiPAM] com conteúdo de água variando de 25 a 100% para temperaturas entre 300 e 400K. Avaliaram a influência de grupos hidrofóbicos, especialmente no caso do PVME e PNiPAM, e dos grupos hidrofílicos na estabilização das ligações de hidrogênio. Eles observaram que a estabilização dessas ligações de hidrogênio foram mais dificultadas para sistemas com baixo conteúdo de água. Para explicar este comportamento na estabilização eles consideraram que quanto maior a cadeia hidrofóbica maior será a dificuldade de orientação da água e de grupos polares.

(d) Polimetacrilatos de Hidroxialquil:

Neste grupo se inclui um grande número de compostos como, por exemplo, polimetacrilato de gliceril (PGMA), polimetacrilato de hidroxipropil (PHPMA) e em especial o polimetacrilato de 2-hidroxietil (PHEMA), que foi objeto de estudo neste trabalho.

A síntese do PHEMA em presença de reticulante foi realizada pela primeira vez em 1960 por Wichterle e Limm⁵ e algumas de suas propriedades foram descritas mais tarde em 1965 por Refojo e Yasuda.⁵⁰ Também neste ano

Wichterle e Limm⁵¹ observaram que este hidrogel em pH próximo a 7 é estável a variações de temperatura, o que permite sua esterilização por autoclave. O PHEMA foi escolhido para este estudo porque a estrutura de sua rede pode ser facilmente alterada variando determinados parâmetros da síntese, em especial os relacionados com o reticulante. Ademais os comonômeros podem ser facilmente incorporados, como por exemplo já demonstrado com celulose⁵², poliuretana⁵³, polietileno⁵⁴ e com dimetil acrilamida (DMA)⁵⁵ em um estudo mais recente sobre a influência do pH na cinética de intumescimento.

Este polímero exibe uma baixa toxicidade de forma que uma injeção subcutânea de uma solução salina do seu monômero de concentração 1 % somente induziu a efeitos irritantes muito leves em camundongos. Ademais quando foram implantados hidrogéis de PHEMA no músculo de animais de laboratório foi detectado a liberação contínua de agentes residuais irritantes, mas em proporções tão baixas que não eram capazes de induzir reação celular, como foi observado por Cifkova e colaboradores.⁵⁶

Possui uma alta hemocompatibilidade e foi observado em presença de sangue sua capacidade de reduzir a formação de trombos quando puro⁵⁷ ou copolimerizado com estireno, dimetil siloxano, óxido de etileno e óxido de propileno os quais apresentaram a tendência a suprimir a adesão e agregação plaquetária.⁵⁸ Uma das aplicações mais importantes do PHEMA neste âmbito é a oclusão de vasos sanguíneos em diferentes órgãos e em tumores, principalmente. Partículas esféricas de tamanho regular obtidas por polimerização em suspensão do HEMA, quando injetadas em um vaso fechado do tumor, estas partículas de PHEMA atuaram a modo de êmbolo, cancelando os vasos pequenos por intumescimento dessas. A finalidade do uso deste material pode ser, por exemplo, interromper a vascularização do tumor e produzir sua necrose, o que conseguirá reduzir seu tamanho.⁵⁹

6.3- Processo de Difusão

Para avaliar a difusão de fármacos pode-se escolher dois tipos de procedimentos: i) o da liberação controlada do composto a partir da pastilha do hidrogel; ii) o da difusão através de membranas. No primeiro caso se introduz uma pastilha, carregada com o composto (droga) em um solvente e se estuda a evolução desta substância no solvente e sua difusão do interior da pastilha em contra corrente ao solvente. No segundo procedimento, a membrana do hidrogel é mantida entre o solvente e a solução do composto, determinando-se a permeabilidade desse composto através da membrana. Em ambos procedimentos o dispositivo experimental empregado deve monitorar a variação da concentração da espécie a difundir no solvente.

As técnicas mais comumente utilizadas para quantizar o composto que difunde são: espectroscopia UV-VIS,^{60, 61} e a cromatografia líquida sob alta pressão (HPLC). Esta última técnica é muito importante, principalmente, quando se trabalha com concentrações muito pequenas.⁶²

6.3.1- Liberação controlada de drogas a partir de um hidrogel

A tecnologia de liberação controlada é um campo relativamente novo e, em conseqüência, tem sido dedicado muita atenção a pesquisas nesta área, constantemente são desenvolvidos e examinados novos sistemas de liberação controlada.^{63,64} O uso de polímeros nesta área começou em 1966 quando Long e Folkman⁶⁵ utilizaram um transportador de polixilano para liberação controlada de drogas e outros agentes.

As soluções matemáticas da equação de difusão de Fick sob condições limite simples, que são frequentemente empregadas nas condições experimentais de liberação em água ou fluidos biológicos e para polímeros com formas geométricas simples como pastilhas, cilindros e esferas, foram estudadas e descritas detalhadamente por Crank.⁶⁶ Mostrando que o grau de liberação do soluto por área de superfície, $dM_i/A.dt$, é proporcional a $t^{-1/2}$, onde M_i é a quantidade de droga liberada em um tempo t e A é a área de liberação.

Anderson e colaboradores⁶⁷ demonstraram que a administração subcutânea de hidrocortisona através de membranas de PHEMA na membrana corioalantoide de embriões de frango hipofisectomizados, causou aumento no desenvolvimento muscular desses embriões quando avaliados no 18º dia de gestação. Esse aumento foi analisado em função das atividades enzimáticas da fosforilase b, fosfoglucomutase e glicose-6-fosfatodesidrogenase.

Urquhart⁶⁸ demonstrou que existe uma relação direta entre a proporção da droga liberada e a ação farmacológica da mesma. Assim, quando se deseja um efeito particular, o grau de liberação deve ser controlado dentro de uma determinada concentração, posto que uma dose mais elevada pode produzir não somente a ação terapêutica esperada, como também efeitos farmacológicos não desejado. Neste fato reside a importância do uso de materiais poliméricos para a liberação controlada de drogas.

A liberação de agentes bioativos por mecanismos de intumescimento controlado de um polímero, está relacionada com a difusão do composto (droga) a partir e através do polímero, originalmente em estado vítreo, sob difusão contracorrente da água ou fluido biológico em direção ao interior do polímero. As técnicas convencionais de administração de drogas (injeção intravenosa e comprimidos orais) proporcionam, freqüentemente, um controle muito pequeno da concentração das tais substâncias no plasma. Um controle bom que permita manter níveis ideais, constantes da droga no plasma pode em princípio ser conseguido por mecanismos de liberação controlada, incorporando o agente ativo na matriz polimérica (veículo) a partir da qual a droga difunde lentamente.⁶⁹

Geralmente, os fármacos de elevada massa molar, como os polipeptídeos, não são efetivos quando administrados oralmente e por isso são administrados parenteralmente. Como estas e muitas outras drogas têm um tempo de meia vida muito curto, requerem essas vias para produzir um efeito terapêutico. A

dosagem mais prática e efetiva, seria aquela pela qual a substância ativa poderia ser liberada continuamente em uma proporção controlada, durante um período de semanas ou inclusive meses. Ademais, a liberação controlada das drogas de tempos de meia vida curtos na circulação, é necessária para compensar a rápida eliminação. Foi demonstrado⁷⁰ que em um grande número de fármacos e hormônios a seletividade de sua ação é aumentada de algum modo quando são administrados por este mecanismo.

A incorporação da substância biologicamente ativa dentro do hidrogel pode ser realizada de duas formas. A primeira consiste na inclusão da substância por métodos puramente físicos, introduzindo o gel em soluções concentradas da substância desejada, ou ainda incluindo esta substância na mistura inicial da polimerização. Korsmeyer e Peppas⁷¹ incluíram teofilina em hidrogéis de poli (HEMA-co-NVP) submergindo os discos destes em uma solução aquosa da droga durante o tempo suficiente para alcançar o equilíbrio de intumescimento. Os discos intumescidos carregados com a droga foram secos, para serem posteriormente utilizados nos experimentos de liberação. Empregando este mesmo mecanismo de introdução de uma droga em um hidrogel, o salicilato de sódio foi incluído em um copolímero de HEMA com uma sulfobetaina em um estudo de liberação deste fármaco realizado por Blanco e colaboradores.⁶ A segunda forma de inclusão de uma substância em um hidrogel emprega mecanismos químicos consistentes na imobilização da substância na matriz do hidrogel mediante a formação de ligações (ésteres, anidridos, amidas, etc.). Assim, aproveitando posteriormente a hidrólise em meio aquoso destes derivados de ácidos carboxílicos pode-se conseguir uma liberação altamente controlada da substância ativa.⁷²

Um agente antitumoral cuja a liberação a partir de hidrogéis foi estudada *in vivo* foi a cisplatina.⁷³ Os hidrogéis consistiam de polímeros de poliéter com diferentes proporções de água, nos quais a droga foi incorporada na mistura inicial da polimerização. Foi empregado camundongos aos quais foi induzido

um fibrosarcoma, no centro do qual foi implantado o hidrogel carregado com 10 a 88 mg de cisplatina. Foi observado que a resposta do tumor e a toxicidade do animal para determinada dose da droga diminuiu ao decrescer a velocidade de liberação, por isto foi possível empregar doses elevadas de cisplatina nas formulações do hidrogel, inclusive 8 vezes maiores que as doses toleradas para uma injeção intraperitoneal, o que confirma as vantagens terapêuticas dos implantes intratumorais sobre a terapia habitual.

Sherwood e colaboradores⁷⁴ desenvolveram um trabalho sobre um método alternativo para o tratamento de uma doença transmitida sexualmente, a herpes genital. Os autores utilizaram fêmeas de camundongos para introduzir na vagina discos de poli(etileno-co-acetato de vinila), contendo anticorpo(III-174) para o vírus HSV-2. Preliminarmente verificou-se através de HPLC que o material polimérico liberava de 2 a 4 µg/dia do anticorpo. Posteriormente o órgão genital contendo os discos foi exposto ao vírus da herpes, decorrido o período de 3 a 7 dias foi verificado que os animais não apresentavam o HSV-2. Este resultado sugere que a liberação controlada do anticorpo pode prevenir a infecção pelo vírus da herpes.

Samchenko e colaboradores⁶⁴ estudaram a sorção seletiva de um medicamento antiglaucoma (policarpina) por hidrogéis de acrilamida e ácido acrílico. Como resultado eles observaram um coeficiente de difusão para a policarpina cerca de duas ordem de magnitude, levando a um significativo prolongamento da liberação. Segundo os autores o método sugerido pode ser aplicado com sucesso para imobilização de uma ampla variedade de medicamentos.

Este elenco de aplicações apresentado é uma das razões do atual interesse da tecnologia da liberação controlada, tendo em vista que um composto com ação biológica pode ser liberado de uma forma conveniente durante longo período de tempo e em um lugar concreto, minimizando a dosagem e maximizando a utilização da droga.

Para os estudos de liberação controlada de substâncias biologicamente ativas, os hidrogéis utilizados podem ser polímeros puros (sintetizados a partir de um único monômero) ou copolímeros sintetizados a partir de misturas de dois ou mais monômeros). Tanto um quanto outro tipo de hidrogel tem sido estudados examinando a liberação de diversas drogas com o fim de otimizar suas propriedades em função das possíveis aplicações bioquímicas. A **Tabela 2** apresenta alguns dos polímeros puros e copolímeros mais estudados e descritos na literatura, bem como algumas drogas utilizadas para os correspondentes estudos de liberação das mesmas. Como pode ser observado nessa tabela existe uma variedade de substâncias com ação biológica que já foram empregadas em experimentos de liberação controlada *in vitro*. Estas substâncias podem ser agrupadas em função de sua ação farmacológica, em distintos grupos entre os quais destacam-se: hormônios, antibióticos, compostos que atuam sobre o sistema nervoso, antitérmicos, vitaminas e antineoplásticos.

Tabela 2: Algumas drogas liberadas a partir de distintos hidrogéis⁹.

HIDROGEL	DROGA	REFERÊNCIAS
PHEMA ^a	Dexametasona	Heyrman, e colab. ⁷⁵
	Hidrocortisona	Anderson, e colab. ⁶⁷
	Insulina	Bae, e colab. ⁷⁶
PVA ^b	Indometacina	Morimoto, e colab. ⁷⁷
	Teofilina	Gander, e colab. ⁷⁸
PAA ^c	Hormônio luteinizante	Balin, e colab. ⁷⁹
	Pilocarpina	Samshenko, e colab. ⁶⁴
PVP ^d	Salicilato de sódio	Lapidus, e colab. ⁸⁰
PMME ^e	Mitomicina C	Kiremitci, e colab. ⁸¹
PV ^f	Testosterona	Yoshida, e colab. ⁸²
PAG ^g	Progesterona	Lee, e colab. ⁸³
	Insulina	Jane, e colab. ⁶³
PHA ^h	Agentes anticarcinogênicos	Kaetsu, e colab. ⁸⁴
PN ⁱ	Vitamina B ₁₂	Afrassiab, e colab. ⁸⁵
HEMA-co-MA ^j	Antagonistas de narcóticos	Abrahams, e colab. ⁸⁶
	Fenilpropanolamina	Kou, e colab. ⁸⁷
HEMA-co-MEM ^k	Progesterona	Song, e colab. ⁸⁸
HEMA-co-NVP-co-EA ^l	Eritromicina	Hosaka, e colab. ⁸⁹
HEMA-co-MOA ^m	Paracetamol	Levenfeld, e colab. ⁹⁰

a: poli(metacrilato de 2-hidroxietyl); **b:** polivinilálcool; **c:** poliacrilamida; **d:** polivinilpirrolidona; **e:** poli(metil metacrilato); **f:** polímeros de vinil; **g:** polímeros de acrilato; **h:** poli(α -hidroxiácidos); **i:** poli(N-isopropil-acrilamida); **j:** poli(2-hidroxietyl metacrilato-co-ácido metacrílico); **k:** poli-(2-hidroxietyl metacrilato-co-metoxietoxietyl metacrilato); **l:** poli(2-hidroxi-etyl metacrilato-co-

N-vinil pirrolidona -co-etilacrilato); **m**: poli(metacrilato de 2-hidroxietil -co-derivado metacrílico do paracetamol).

6.3.2- Modelos Aplicados `a Liberação Controlada de Drogas

Difusão é um processo pelo qual o gradiente de concentração de uma solução decresce espontaneamente até obter uma distribuição homogênea. Esta definição está refletida na segunda Lei de Difusão de Fick, a qual pode ser expressa da seguinte forma:⁷¹

$$\frac{\partial C_i}{\partial t} = D_i \frac{\partial^2 C_i}{\partial x^2} \quad (6.6)$$

Onde C_i é a concentração do soluto difundido, D_i é o coeficiente de difusão deste soluto independente da concentração, t e x representam o tempo de liberação e a posição no meio respectivamente. A equação de difusão mostra que a variação da concentração com o tempo é proporcional a variação da concentração com relação a distância.

Supondo uma difusão unidimensional e isotérmica, aplicando na equação 6.6 condições experimentais de liberação em água ou fluido biológico, e para formas geométricas como: pastillas, cilindros e esferas, se obtém a seguinte solução para curtos períodos de tempo:⁷¹

$$\frac{M_i}{M_\infty} = k t^n \quad (6.7)$$

Onde M_i / M_∞ é a fração da substância liberada em um tempo t , e k , n são duas constantes características do disco ou pastilha polimérica, meio de solução e do mecanismo de transporte. Esta equação pode descrever a cinética de

liberação de drogas que difundem por mecanismos que seguem a lei de Fick. Quando a cinética obedecer ordem 0,5 ; k pode ser expresso por:^{71,91}

$$k = 4\sqrt{\frac{D_i}{\pi h^2}} \quad (6.8)$$

Onde h é a espessura da pastilha polimérica.

Sendo assim um dos principais problemas na tecnologia de liberação controlada, é o desenvolvimento de combinações poliméricas que possibilitem a liberação de fármaco de forma constante ao longo de um período de tempo e cuja cinética de liberação pode ser expressa do ponto de vista matemático.

6.4- Aplicações dos Hidrogéis

Os hidrogéis são materiais que podem ser empregados com finalidades bastante diversificadas. Assim podemos enumerar algumas como: manter a umidade da terra cultivada, materiais absorventes (absorventes feminino), membranas, recobrimentos, microcápsulas, produtos auxiliares para a indústria de papel, suportes para catalisadores, ligantes de produtos farmacêuticos, para isolamento e fragmentação de biopolímeros e imobilização de enzimas. Destacam-se ainda as aplicações dentro da área da medicina, sendo que esta é uma das aplicações dos hidrogéis de maior relevância na atualidade. Este uso implica no cumprimento de uma série de requisitos como por exemplo: compatibilidade com os tecidos (biocompatibilidade), inalterabilidade frente a processos degradativos e que apresente resistência e propriedades mecânicas adequadas para cada uso. Exemplos destas aplicações serão descritas a seguir :

Lentes de contato: Aplicações em oftalmologia é umas das mais importantes para hidrogéis. A partir destes materiais podem ser produzidas lentes de contato

flexíveis (hidrofílicas) e lentes intraoculares que são utilizadas após uma operação de catarata. As lentes de contato flexíveis possuem como vantagens, a comodidade, flexibilidade, adaptabilidade e permeabilidade ao oxigênio atmosférico. As lentes intraoculares podem ser implantadas de forma permanente graças a boa tolerabilidade deste material polimérico. Outra possibilidade de fabricação é um dispositivo colocado entre a pálpebra e o olho para dosagem controlada de algum fármaco, como por exemplo no tratamento do glaucoma.⁹²

Para esta aplicação é preciso que a lente permita a passagem de oxigênio para córnea, que o fluido lacrimal umedeça a lente suficientemente, de modo que exista uma película de fluido lacrimal entre a córnea e a lente e por último que a dita lente resista à força da pálpebra, para evitar possíveis instabilidades visuais.

A classificação dos hidrogéis neste caso é feita de acordo com o conteúdo de água que podem absorver, por estar relacionado com a quantidade de O_2 que poderá difundir, assim temos: de baixa hidratação (38 a 40% de água); de média hidratação (50 a 60% de água) e de alta hidratação (> 70% de água).

Hidrogéis⁹³ de baixa hidratação podem ser obtidos a partir dos copolímeros de HEMA com dimetil-oxibutil-acrilamida ou de metacrilato de metila com metacrilato de glicil, por exemplo. Enquanto que copolímeros de vinilpirrolidona (VP), resultam em hidrogéis de alta hidratação.

próteses em tecidos e condutos humanos:^{4, 27} Devido as propriedades físicas dos hidrogéis, estes podem ser utilizados em próteses de tecidos flexíveis. O PHEMA foi utilizado como próteses de mamas, por apresentar vantagens sobre os tecidos adiposos ou sobre os outros materiais como o silicone, uma vez que os hidrogéis são permeáveis aos fluídos do corpo e não apresentam barreiras impermeáveis aos processos fisiológicos. Considerando a ótima biocompatibilidade foi avaliada a utilização como próteses em tecidos

duros(ossos) com polimetacrilato de metila e polietileno. Entretanto, mesmo carregados com compostos inorgânicos a resistência mecânica conseguida não foi adequada para a finalidade.

Liberção controlada de Drogas: A inclusão de fármacos em hidrogéis poliméricos é um meio efetivo de controlar sua liberação, considerando que se pode obter hidrogéis de diversas formas e com boa biocompatibilidade. Ademais a liberação de um fármaco a partir de hidrogéis pode ser regulada facilmente controlando sua densidade de reticulação e com isso o seu intumescimento em água. A capacidade de algumas drogas difundirem no interior de um polímero é aproveitada para estudos de mecanismos de liberação controlada. Como foi apresentado no item 6.1.5.1, a liberação controlada é um dos campos de muito interesse na aplicação de hidrogéis, em consequência a pesquisa neste terreno é extremamente fértil.^{63,64,74}

Imobilização de enzimas: A imobilização de enzimas em suportes sólidos proporcionou um grande número de aplicações biotecnológicas para os hidrogéis, pois mediante o seu uso as enzimas podem ser reutilizadas e não conduzem a produtos secundários.⁹⁴

Kumakura e colaboradores⁹⁵ em seus estudos observaram que a atividade enzimática da celulase se manteve muito bem quando intruduzida em hidrogéis de PHEMA, que foi obtido por radiação gama. Arica e Hasirci⁹⁶ estudaram o comportamento da glicose oxidase também intruduzida nestes hidrogéis. Eles conseguiram imobilizar esta substância, mas a afinidade pelo substrato foi ligeiramente diminuída. Estas membranas de PHEMA contendo glicose oxidase intumescem bem em soluções de glicose, podendo ser utilizadas como controle de glicose em pancreatites artificiais.

6.5- Objetivo do Trabalho

Este estudo teve como objetivo geral testar a viabilidade do emprego de hidrogéis dos biopolímeros poli(metacrilato de 2-hidroxiethyl) [PHEMA] e poli(metacrilato de 2-hidroxiethyl-co-monoitaconato de metila) [P(HEMA-co-MMI)] como sistemas para encapsulamento de drogas. Desta forma foi realizado um estudo da cinética de intumescimento e de liberação da droga (fenobarbitona), bem como das propriedades mecânicas desses hidrogéis. Este trabalho foi desenvolvido no Grupo de Nuevos Materiales-Espanha, sob orientação do Dr Issa Katime.

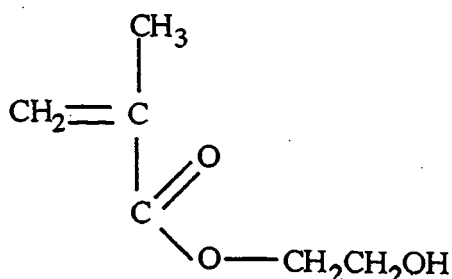
CAPITULO VII

7- Parte Experimental

7.1- Síntese e Purificação dos Monômeros

7.1.1- Purificação do metacrilato de 2-hidroxiethyl (HEMA)

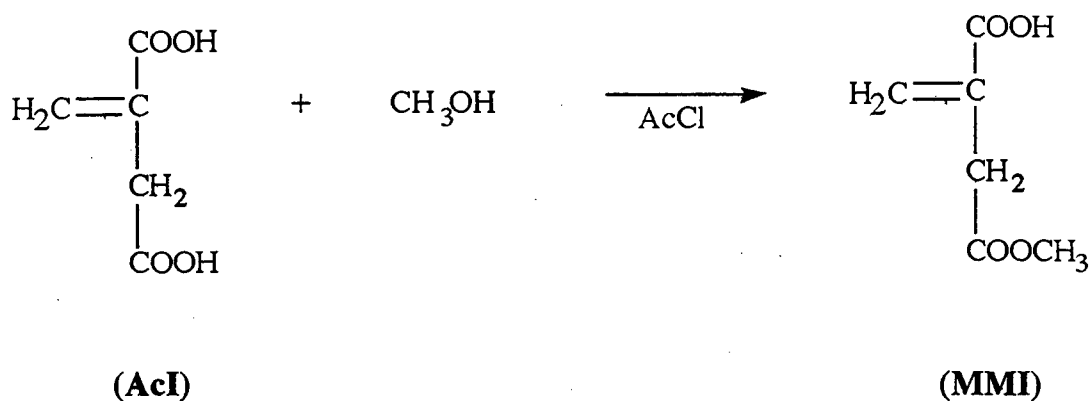
O metacrilato de 2-hidroxiethyl comercial (Merck 98%) , foi purificado com o objetivo de eliminar contaminantes como ácido metacrílico (resultado da reação de hidrólise do HEMA) e etilenoglicol dimetacrilato (EGDMA) (procedente da esterificação entre o ácido metacrílico ou do HEMA com etilenoglicol)¹. O HEMA foi dissolvido em água na proporção 1:4, e o EGDMA foi extraído em hexano. Após, o monômero foi extraído da solução aquosa com dietiléter, seco em MgSO₄ anidro e destilado a vácuo em presença de CuCl. Por último o HEMA foi passado em uma coluna empacotada com resina de troca iônica (Amberlijst A21), para remover os inibidores e ácido metacrílico, caso ainda se mantivessem presentes.



HEMA

7.1.2- Síntese monoitaconato de metila (MMI)

Monoitaconato de metila foi sintetizado por esterificação do ácido itacônico [AcI] (1mol) com metanol (3mol), em presença de cloreto de acetila previamente destilado (5 mL) como catalisador, de acordo com o método descrito por Katime e colaboradores.⁹⁷



7.2- Síntese dos Hidrogéis

7.2.1- Preparação dos tubos de ensaio para polimerização

Quando se prepara um hidrogel é preciso assegurar-se que após a sua polimerização ele poderá ser retirado do seu recipiente, em geral um tubo de ensaio. Para isto é necessário impregnar a superfície do recipiente utilizado, com um composto que evite a adesão do hidrogel. Um exemplo é o diclorometilssilano, que pode ser aplicado na superfície dissolvido em 1,1,1-tricloroetileno (2% M/V). Após o recipiente ser impregnado foi mantido em uma estufa a 80 ° C por 12 h para evaporação completa do solvente. Retirado da estufa o recipiente foi lavado com água destilada e novamente seco. Esta última lavagem foi para evitar que o composto interfira na reação, sem impedir sua ação anti-aderente.

7.2.2- Síntese do poli(metacrilato de 2-hidroxietil) [PHEMA]

Como a maioria dos derivados metacrílicos, o HEMA pode ser polimerizado em massa ou em solução, para síntese de hidrogéis de PHEMA. A polimerização foi realizada em massa via radical livre, onde o iniciador utilizado foi 2,2'-azobisobutironitrilo (AIBN) 0.05% em massa em relação ao monômero. Este iniciador foi previamente purificado por cristalização em metanol. Como agente reticulante foi utilizado etileno glicol dimetacrilato (EGDMA), nas proporções de 0,0; 0,5; 0,75; 1,0 e 1,5% em massa em relação ao monômero.

Procedimento: monômero, iniciador e agente reticulante (exceto em um caso), foram misturados em um tubo de ensaio, previamente siliconizado, e agitados até o sistema estar perfeitamente homogêneo. O tubo foi fechado com um septo de borracha e mantido sob fluxo de N₂ durante 30 min. Após o sistema reacional foi mantido em um banho termostatizado 40 h, onde manteve-se a temperatura de 40, 50, 60, 70 e 80 °C durante 2, 2, 12, 12 e 12h respectivamente. Ao final os hidrogéis foram retirados dos tubos de ensaio e mantidos em água durante 14 dias, para remover os possíveis resíduos de monômero e outras impurezas solúveis em água. A água de lavagem foi trocada todos os dias, e após este período os hidrogéis foram desidratados em estufa a vácuo até peso constante.

7.2.3- Síntese do poli(metacrilato de 2-hidroxi etil-co-monoitaconato de metila) [poli(HEMA-co-MMI)]

O monômero HEMA também é capaz de sofrer reações de copolimerização com outros monômeros e essa característica possibilita modificar as propriedades do hidrogel para aplicações específicas.

Os hidrogéis de poli(HEMA-co-MMI) foram polimerizados em massa (ver item 7.2.2), e em solução como está descrito abaixo. Em ambos os casos o conteúdo de agente reticulante utilizado foi 1 %.

Procedimento: MMI (10% em massa) foi dissolvido em etanol absoluto (15% do volume total). A seguir adicionou-se a esta solução, HEMA (90 % em massa) , 0.05% de AIBN e 1 % de EGDMA em relação aos monômeros. Esta mistura foi mantida sob agitação até homogeneização completa. As condições de polimerização, bem como o procedimento empregado foram os mesmos descritos no item 7.2.2.

7.3- Cinética de Intumescimento

7.3.1- Técnica Utilizada

7.3.1.1- Preparação das amostras

Os hidrogéis intumescidos, foram cortados em forma de discos. Após o corte estas pastilhas foram mantidas em uma estufa a vácuo até peso constante.

As dimensões dos discos secos, após terem sido devidamente polidos, para obtenção de uma superfície plana e uniforme. Foram determinadas utilizando-se um micrômetro (Mitutoyo). As dimensões médias da espessura (h) e do diâmetro foram da ordem de $1,1 \pm 0,1$ mm e $13,2 \pm 0,8$ mm, respectivamente.

7.3.1.2- Gravimetria

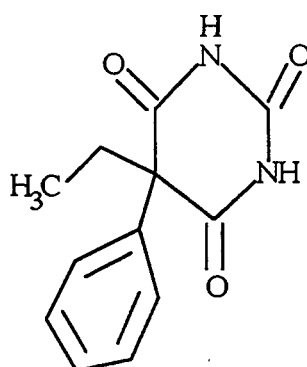
A gravimetria é uma técnica que permite determinar a quantidade de água total em um hidrogel, através da pesagem deste e conhecendo-se o peso do xerogel de partida. Também pode informar sobre a velocidade de difusão do solvente dentro da pastilha do xerogel, uma vez que a variação do peso é acompanhada em função do tempo, a temperatura constante. A cinética de intumescimento foi realizada a várias temperaturas, permitindo determinar a energia de ativação desse processo.

Este experimento foi realizado com 3 pastilhas distintas para cada cinética com o mesmo hidrogel. As amostras do xerogel devidamente pesadas e medidas foram introduzidas em um recipiente com água destilada (pH= 6,0-6,5) e mantidas em um banho termostatizado uma semana na temperatura desejada, até peso constante (equilíbrio de intumescimento). Nas primeiras horas as pesagens foram realizadas a intervalos curtos de tempo, a medida que se aproximava da situação de equilíbrio os intervalos entre pesagens eram maiores. Para realização destas medidas foi utilizada uma balança da Mettler com precisão de 0,0001g. As temperaturas empregadas para este estudo cinético dos hidrogéis de PHEMA e P(HEMA-co-MMI) foram: 22, 27, 32, 37 °C.

7.4- Cinética da Liberação controlada da droga

7.4.1- Fármaco Utilizado

Para a cinética de liberação o fármaco utilizado foi o ácido feniletil barbitúrico (Fenobarbitona).⁹⁸



Fenobarbitona

Este medicamento atua como um antiepilético, hipnótico e sedativo, de ação lenta porém prolongada. O tempo necessário para que apareça a ação é de 2 a 3 semanas. Considerando suas possíveis interações, interferências e efeitos secundários, seu uso contínuo pode acarretar em disfunções hepáticas, entre outras. Sua administração em doses únicas pode levar a uma concentração

maior no fígado onde é metabolizado. Assim que uma liberação controlada desta droga, provavelmente seja algo interessante para sua administração.

7.4.2- Técnica Utilizada

7.4.2.1- Preparação da Amostra

As amostras de hidrogéis de PHEMA contendo 0,0; 0,5; 1,0 e 1,5% em massa de reticulante e de P(HEMA-co-MMI), para serem utilizadas no estudo de liberação foram preparadas da seguinte forma:

As pastilhas do hidrogel, secas, previamente pesadas e com suas dimensões determinadas, foram introduzidas em 10 mL de uma solução de água ultra pura, deionizada (Millipore Mili-Q), contendo 1mg/mL de fenobarbitona, e mantidas neste recipiente durante uma semana, tempo necessário para que o equilíbrio de intumescimento da pastilha seja atingido. Passado este período o hidrogel carregado com a droga foi retirado da solução aquosa e mantido em estufa a vácuo para secagem, até peso constante. Assim desta maneira a droga é incorporada ao hidrogel, e a partir daí este está preparado para ser utilizado na cinética de liberação. Para cada tipo de hidrogel foram preparadas duas amostras (pastilhas) carregadas com $2,1 \pm 0,3$ mg . A concentração da solução final, após a retirada da pastilha foi determinada por HPLC e assim foi obtida a quantidade de fenobarbitona incorporada ao hidrogel.

7.4.2.2- Liberação da Droga

Para o estudo da cinética de liberação do fenobarbitona, em quatro temperaturas entre 22 a 37 ° C, foi utilizado um turbidímetro conectado a um banho termostático nas temperaturas desejadas. A pastilha carregada com o fármaco foi colocada sobre um acessório com a base perfurada. sendo este introduzido dentro do turbidímetro contendo 100 mL de água ultra pura (Millipore Mili-Q). Para minimizar as possíveis trocas de calor com o meio

ambiente, o sistema foi devidamente fechado e isolado com tripla camada de papel alumínio. A determinação da quantidade de fenobarbitona liberada em função do tempo foi realizada mediante o uso da técnica de cromatografia líquida sob alta pressão, HPLC-Perkin Elmer, bomba série 200 IC, detector UV da AbiApplied Biosystems 785 A. Fase estacionária: Sherisorb ODS-C18.

Em intervalos pequenos de tempo (principalmente nas primeiras horas), coletava-se 80 μL da solução contida no turbidímetro por meio de uma microseringa. Esta amostra foi então injetada no cromatógrafo (HPLC) para o monitoramento cinético da liberação da droga para o meio aquoso. O tempo total de liberação em geral foi cerca de dois dias e meio. O valor a tempo infinito foi considerado no instante em que não se observou mais variação da área do pico no cromatograma e conseqüentemente, da concentração. Para cada tipo de hidrogel o experimento foi repetido duas vezes.

7.5- Determinação das Propriedades Mecânicas

As análises das propriedades mecânicas dos hidrogéis foram realizadas em um DMA, mesmo equipamento usado nas medidas mecânicas das blends poliméricas no capítulo II (2.1.3)

As medidas foram realizadas a temperatura constante com as pastilhas em estado de equilíbrio de intumescimento. Para a realização das análises primeiramente foram determinadas as dimensões das pastilhas secas ($1,1 \pm 0,1$ mm de espessura e $13,2 \pm 0,8$ mm de diâmetro), sendo essas posteriormente introduzidas em água destilada e mantidas a temperatura constante até intumescimento máximo. As dimensões foram determinadas também para as pastilhas intumescidas. As medidas foram realizadas em quatro temperaturas diferentes (22, 27, 32, 37 $^{\circ}\text{C}$), as quais foram empregadas no estudo da cinética de intumescimento.

As amostras intumescidas foram colocadas no equipamento em um acessório na forma de disco, com 3 mm de altura e 18 mm de diâmetro, e

cobertas com água destilada. Sobre as pastilhas foram exercidas tensões que variaram de 30 a 500 mN/m², à temperatura constante.

A partir dos dados obtidos nas análises mecânicas foram determinados os módulos de Young (E) e compressão (G), bem como a densidade de reticulação efetiva (ν_e), massa molar dos reticulamentos (M_c) e parâmetro de interação polímero-solvente (χ), como está descrito no item 8.3 do capítulo de resultados e discussão.

CAPÍTULO VIII

8- Resultados e Discussão

8.1- Estudo do Intumescimento

8.1.1- Propriedades do Intumescimento

Quando um polímero reticulado é colocado em contato com um solvente, este penetra no polímero formando uma fase intumescida. O gel resultante intumescer até um estado de equilíbrio no qual a força reactiva da rede compensa a força de intumescimento.

A partir dos dados obtidos experimentalmente por gravimetria foi possível calcular os valores do conteúdo de água no equilíbrio de intumescimento (% W) e a percentagem de hidratação (% Hp) para cada hidrogel, de acordo com as equações 6.2 e 6.4. A fração do volume do hidrogel (ϕ_2) foi determinada de acordo com a equação abaixo:

$$\phi_2 = \frac{d_0^3}{d} \quad (8.1)$$

Onde: d_0 = diâmetro da pastilha seca

d = diâmetro da pastilha intumescida

As Tabelas 3 a 6 apresentadas a seguir contém os valores dessas propriedades físicas obtidas para todos os sistemas estudados em diferentes temperaturas.

Tabela 3: Propriedades de intumescimento a 22 °C dos hidrogéis de PHEMA e P(HEMA-co-MMI) (90/10).

<u>Hidrogel</u>	<u>% EGDMA</u>	<u>% W</u>	<u>% H_p</u>	<u>Φ₂</u>
HEMA ^a	0,0	40	66	0,62
HEMA ^a	0,5	38	62	0,62
HEMA ^a	0,75	36	56	0,65
HEMA ^a	1,0	35	55	0,66
HEMA ^a	1,5	34	50	0,67
HEMA-co-MMI ^a	1,0	34	51	0,61
HEMA-co-MMI ^b	1,0	37	59	0,56

a = Polimerização em massa

b = Polimerização em solução

Tabela 4: Propriedades de intumescimento a 27 °C dos hidrogéis de PHEMA e P(HEMA-co-MMI) (90/10).

<u>Hidrogel</u>	<u>% EGDMA</u>	<u>% W</u>	<u>% H_p</u>	<u>Φ₂</u>
HEMA ^a	0,0	38	62	0,61
HEMA ^a	0,5	37	59	0,61
HEMA ^a	0,75	35	54	0,65
HEMA ^a	1,0	35	54	0,65
HEMA ^a	1,5	34	52	0,65
HEMA-co-MMI ^a	1,0	33	48	0,62
HEMA-co-MMI ^b	1,0	36	56	0,57

a = Polimerização em massa

b = Polimerização em solução

Tabela 5: Propriedades de intumescimento a 32 °C dos hidrogéis de PHEMA e P(HEMA-co-MMI) (90/10).

<u>Hidrogel</u>	<u>% EGDMA</u>	<u>% W</u>	<u>% H_p</u>	<u>Φ₂</u>
HEMA ^a	0,0	37	59	0,58
HEMA ^a	0,5	36	56	0,59
HEMA ^a	0,75	34	54	0,63
HEMA ^a	1,0	34	53	0,63
HEMA ^a	1,5	34	52	0,65
HEMA-co-MMI ^a	1,0	32	47	0,64
HEMA-co-MMI ^b	1,0	35	54	0,58

a = Polimerização em massa

b = Polimerização em solução

Tabela 6: Propriedades de intumescimento a 37°C dos hidrogéis de PHEMA e P(HEMA-co-MMI) (90/10).

<u>Hidrogel</u>	<u>% EGDMA</u>	<u>% W</u>	<u>% H_p</u>	<u>Φ₂</u>
HEMA ^a	0,0	36	56	0,57
HEMA ^a	0,5	35	54	0,57
HEMA ^a	0,75	34	53	0,60
HEMA ^a	1,0	34	52	0,62
HEMA ^a	1,5	34	52	0,62
HEMA-co-MMI ^a	1,0	30	44	0,68
HEMA-co-MMI ^b	1,0	35	54	0,58

a = Polimerização em massa

b = Polimerização em solução

Como pode ser visto na **Tabela 3**, o menor intumescimento corresponde a maior fração em volume, como já foi observado para outros sistemas descritos na literatura^{31,99}. A fração em volume (ϕ_2) de polímero para todos os hidrogéis é relativamente elevada se comparada com valores observados para copolímeros de HEMA com N-vinil-2-pirrolidona [(P(HEMA-co-VP))]⁹⁹, na ausência de agente reticulante, cujos valores determinados a 21 °C variaram de 0,12 a 0,27 para os hidrogéis contendo até 50 % de HEMA. Entretanto nos casos em que a concentração de HEMA variou de 90 a 95% os valores encontrados foram 0,54 e 0,51 respectivamente, ou seja, mais próximos dos obtidos para os hidrogéis por nós estudados. Para o copolímero sintetizado em solução os valores de ϕ_2 estão muito próximos aos reportados para copolímeros de monoitaconatos de n-alquila com N-hidroximetilacrilamida⁴², onde o valor obtido a 25 °C para o copolímero de monometilitaconato foi 0,55. Valores de ϕ_2 maiores que 0,55 foram atribuídos à presença do comonômero hidrofóbico n-aquilitaconato. De acordo com a **Tabela 3** observa-se ainda que o conteúdo de água em equilíbrio praticamente não é afetado pelo agente reticulante dentro da faixa de concentração utilizada. As **Tabelas de 3 a 6** mostram a mesma tendência no comportamento, ou seja, pequena variação do conteúdo de água com a concentração do agente reticulante, não sendo esta variação superior a 6 %. Embora de forma não muito acentuada, observa-se também uma diminuição do conteúdo de água em equilíbrio com o aumento da temperatura. Este comportamento já foi observado para hidrogéis de poli(N-vinil-2-pirrolidona-co-metacrilato de metila) [P(VP-co-MMA)]¹⁰¹ onde a variação do conteúdo de água com a temperatura foi inversamente proporcional, sendo que esta diminuição tornou-se mais significativa a medida que aumentou a porcentagem em massa do monômero N-vinil-2-pirrolidona.

A influência da temperatura nos hidrogéis de acordo com a literatura¹⁰¹ pode apresentar três comportamentos: aumento do intumescimento com a temperatura, comportamento este observado para o poli(metacrilato de

dihidroxipropil); diminuição do intumescimento com a temperatura foi observado para o poli(hidroxipropil acrilato), poli (acetato de vinila) e copolímeros de vinilpirrolidina e acrilato de butila. Ainda pode-se ter a combinação dos dois primeiros, ou seja, o intumescimento diminui com a temperatura até um valor mínimo, a partir do qual a temperatura passa a ter um efeito reverso. Este último comportamento foi observado para copolímeros de vinil pirrolidona e metacrilato de hidroxipropil. Portanto a influência da temperatura nas dimensões dos hidrogéis, após o processo de intumescimento, dependem do sistema polimérico.

As **Figuras 1 a 6** mostram o intumescimento isotérmico em função do tempo, para hidrogéis de PHEMA com diferentes percentagens de EGDMA (0,0 - 1,5 %) e de P(HEMA-co-MMI) com 1 % de EGDMA.

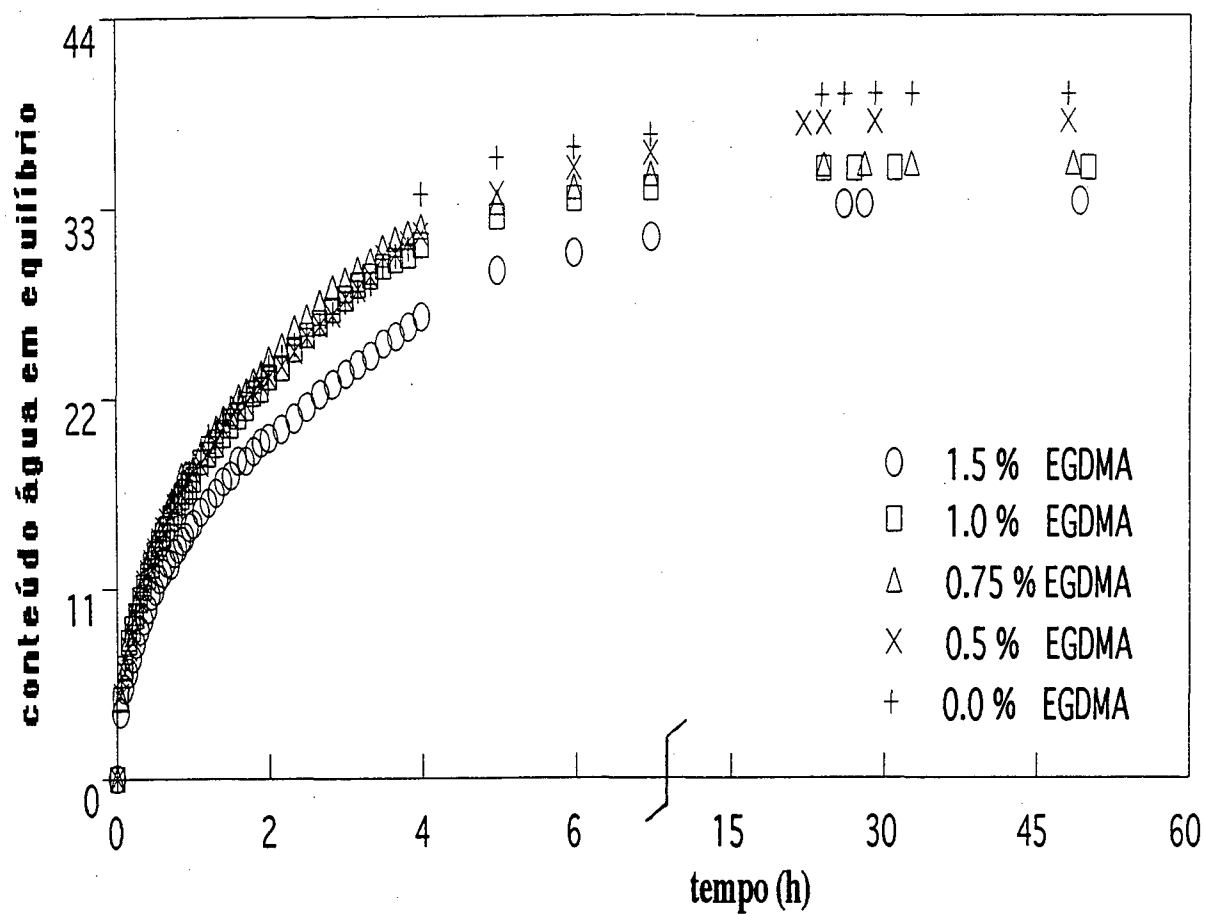


Figura 1 : Gráfico do conteúdo de água em equilíbrio em função do tempo para hidrogéis de PHEMA com diferentes percentagens de EGDMA, a 22 °C.

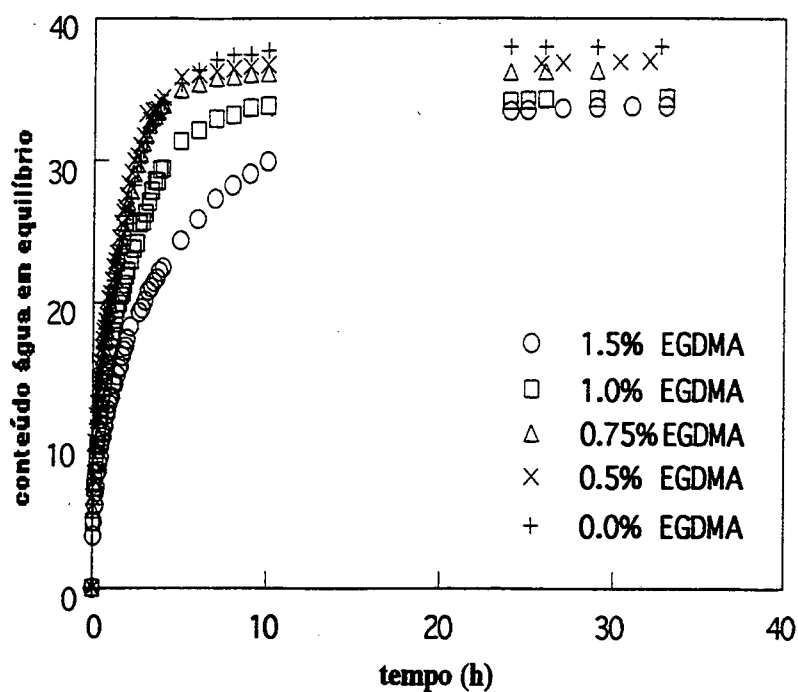


Figura 2 : Gráfico do conteúdo de água em equilíbrio em função do tempo para hidrogéis de PHEMA com diferentes percentagens de EGDMA, a 27 °C.

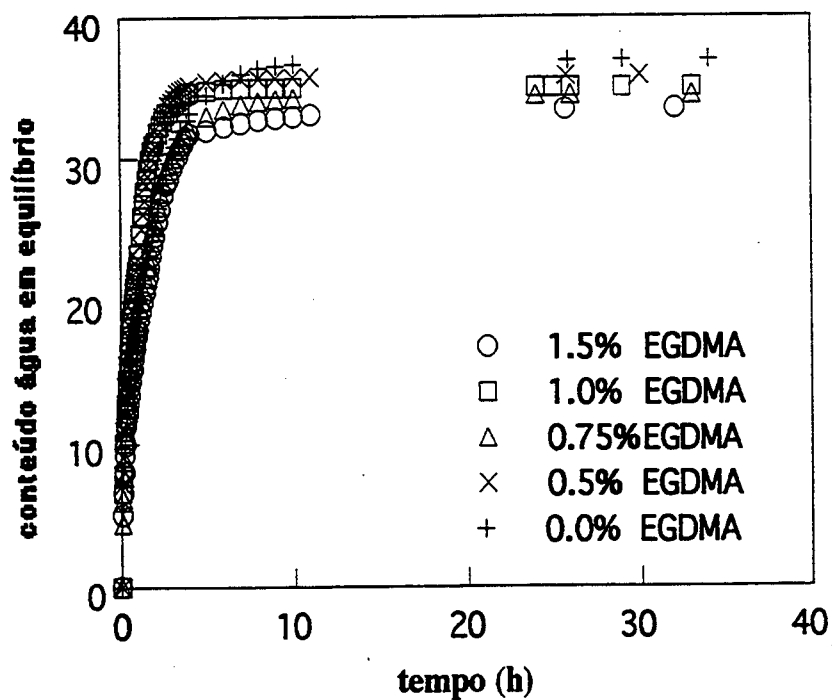


Figura 3 : Gráfico do conteúdo de água em equilíbrio em função do tempo para hidrogéis de PHEMA com diferentes percentagens de EGDMA, a 32 °C.

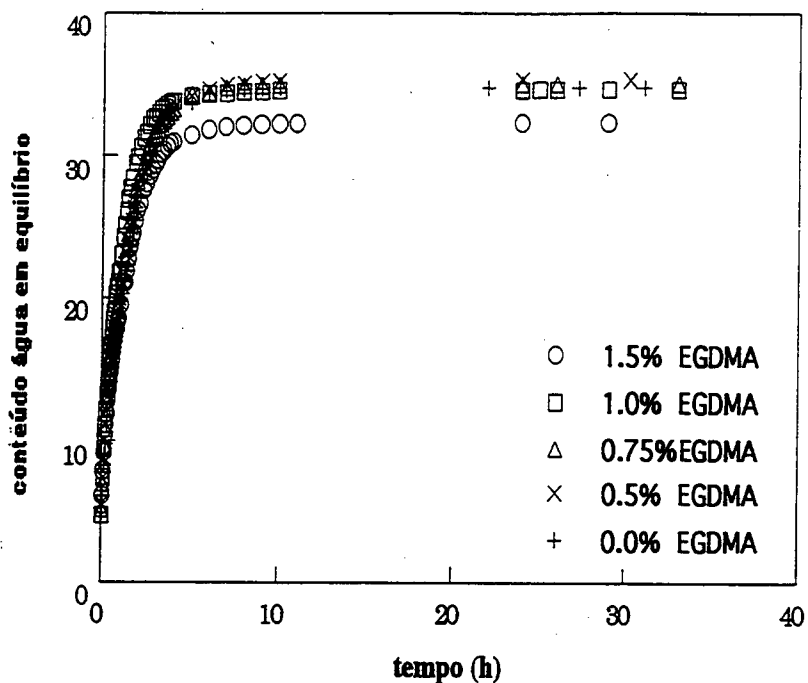


Figura 4 : Gráfico do conteúdo de água em equilíbrio em função do tempo para hidrogéis de PHEMA com diferentes percentagens de EGDMA, a 37°C.

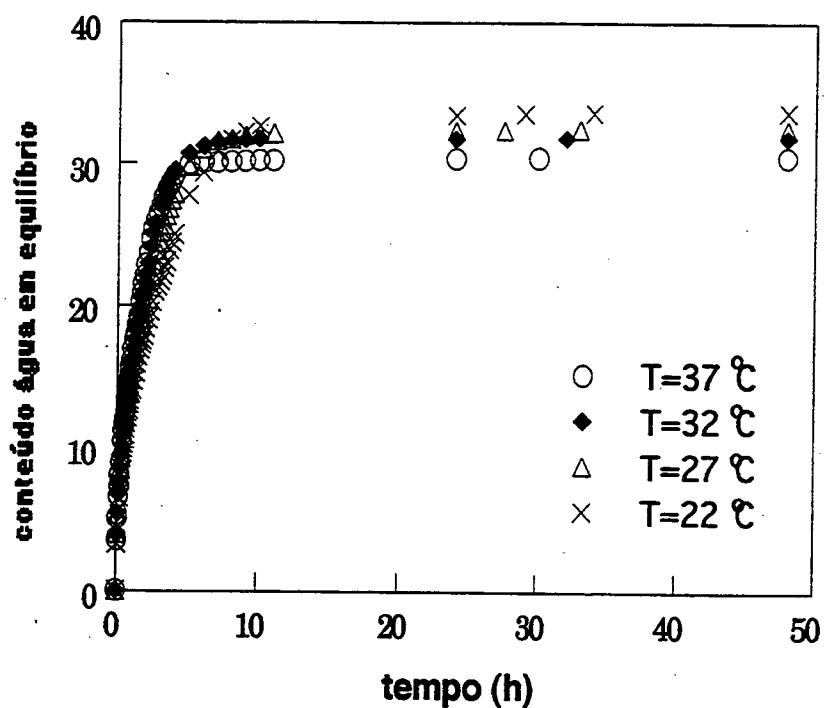


Figura 5: Gráfico do conteúdo de água em equilíbrio em função do tempo para P(HEMA-co-MMI) (90/10) com 1% de EGDMA, sintetizado em massa, para diferentes temperaturas de 22 a 37 °C.

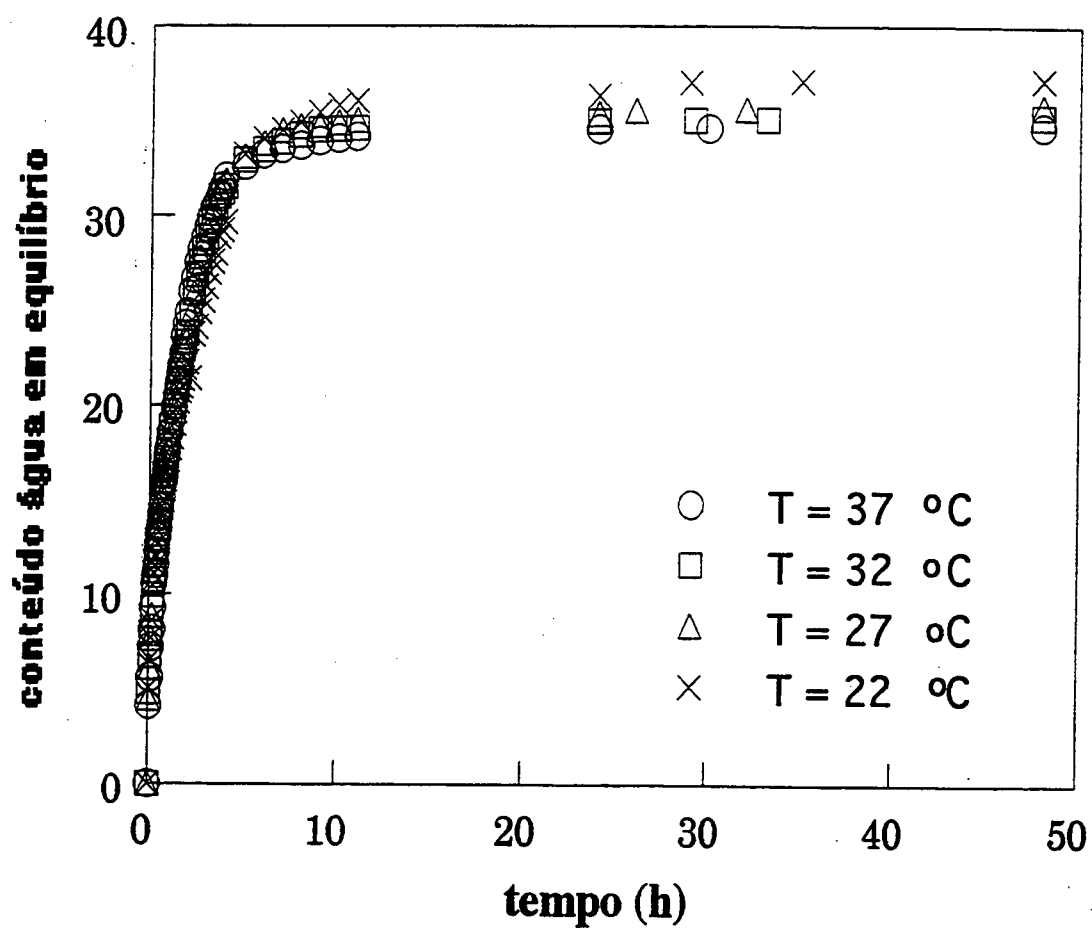


Figura 6: Gráfico do conteúdo de água em equilíbrio em função do tempo para P(HEMA-co-MMI) (90/10) com 1 % de EGDMA, sintetizado em solução, para diferentes temperaturas de 22 a 37 °C.

A **Figura 1** mostra o comportamento da curva do conteúdo de água no hidrogel em função do tempo, observando-se que em um tempo relativamente pequeno de aproximadamente 10 h a curva de intumescimento tende ao patamar. O equilíbrio de intumescimento (intumescimento máximo) foi atingido após um período de aproximadamente 60 h, onde os valores de massa dos hidogéis mantêm-se constante.

Com relação ao conteúdo de agente reticulante observou-se que na variação estudada (0,5 - 1,5%), o intumescimento praticamente não foi afetado. O mesmo comportamento foi observado para hidrogéis de N-vinil-2-pirrolidona (PVP) e metacrilato de metila (MMA), reticulados com EGDMA nos quais foi verificado uma influência mais significativa do reticulante somente para concentrações superiores a 2%.³¹ Em um outro trabalho desenvolvido por Davis e colaboradores³³ com PVP foi verificado que a presença do agente reticulante praticamente não afetou o conteúdo de água em equilíbrio, pois seus valores variaram entre 95,7% e 94,2% para 0,5 a 2% de EGDMA.

O fato do conteúdo de água em equilíbrio ter sido quase independente da concentração do agente reticulante pode ser explicado por fatores, tais como: parâmetro de solubilidade, densidade de reticulação e ligações de hidrogênio intermoleculares. O parâmetro de solubilidade dos hidrogéis está relacionado com a força osmótica gerada para intumescer a rede polimérica, enquanto que as ligações de hidrogênio, quando existentes, antes de serem rompidas pela pressão osmótica, atuam como reticulante gerando força elástica para balancear essa força osmótica.

Para os gráficos das **figuras 2 a 6** observou-se um comportamento similar, porém evidenciam uma pequena aceleração do processo de intumescimento com o aumento da temperatura.

8.1.2- Cinética de Intumescimento

O monitoramento da variação do peso do hidrogel em função do tempo durante o intumescimento, permitiu avaliar a ordem da cinética de intumescimento que segue a difusão da água nos hidrogéis estudados.

Considerando uma cinética de segunda ordem, a equação linear de Robinson¹⁰² (eq. 8.2) deve ser obedecida para todo intervalo de tempo no experimento de intumescimento.

$$\frac{t}{H_p} = A + B \cdot t \quad (8.2)$$

Considerando:
$$\frac{dH_p}{dt} = k (H_{p\infty} - H_p)^2 \quad (8.3)$$

Integrando:
$$\frac{t}{H_p} = \frac{1}{kH_{p\infty}^2} + \frac{t}{H_{p\infty}} \quad (8.4)$$

Logo: $A = 1/kH_{p\infty}^2$

$$B = 1/H_{p\infty}$$

Para todos os hidrogéis de PHEMA e P(HEMA-co-MMI) observou-se que a equação de segunda ordem foi obedecida. Como pode ser observado, nas **Figuras 7 a 12**, a linearidade nos gráficos de $t / \%H_p$ vs t para o intumescimento isotérmico, a temperaturas entre 22 e 37 °C, foi mantida em todo o intervalo de tempo considerado.

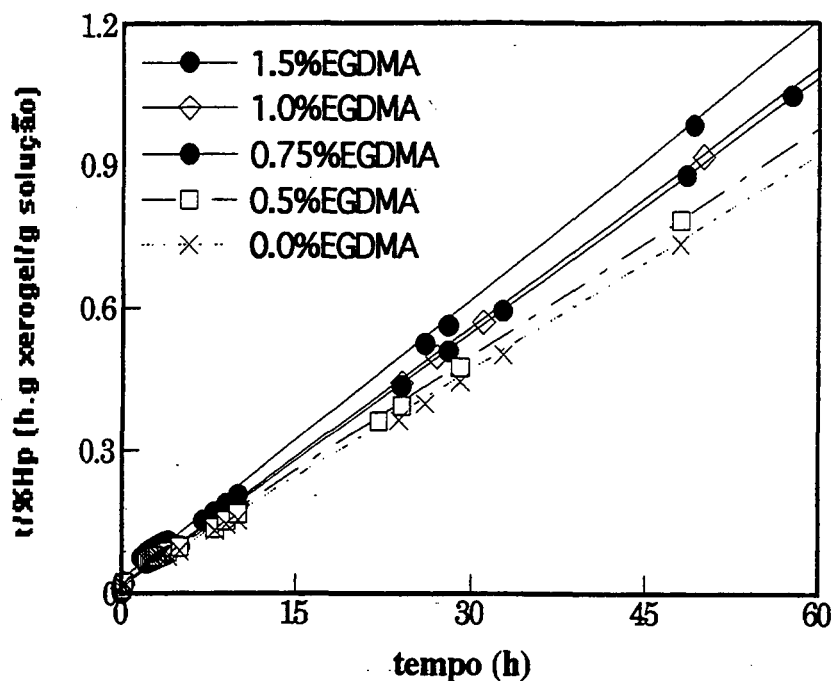


Figura 7: Gráfico de $t/\%Hp$ em função do tempo, de acordo com a cinética de segunda ordem para o hidrogel de PHEMA com diferente conteúdo de EGDMA, a 22 °C.

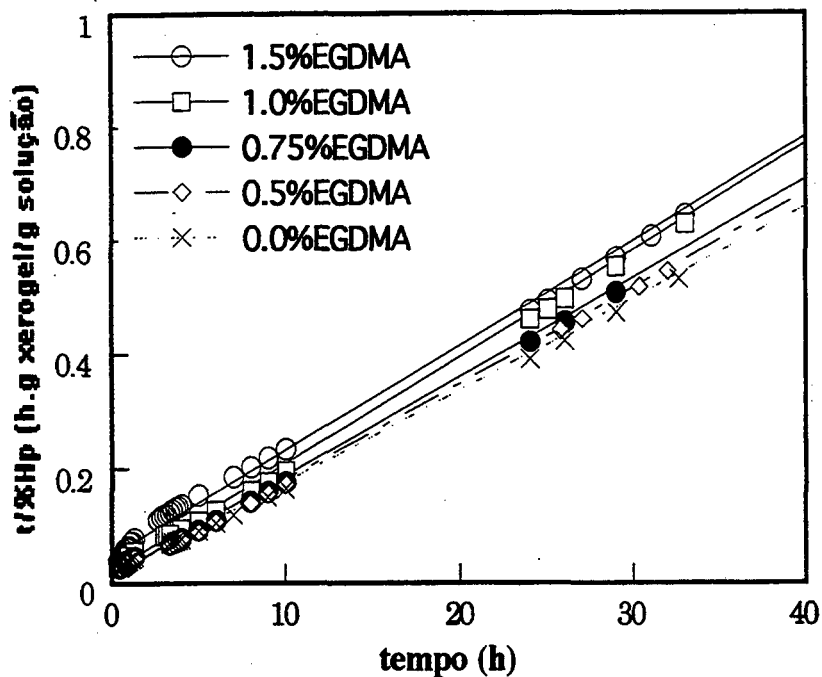


Figura 8: Gráfico de $t/\%Hp$ em função do tempo, de acordo com a cinética de segunda ordem para o hidrogel de PHEMA com diferente conteúdo de EGDMA, a 27 °C.

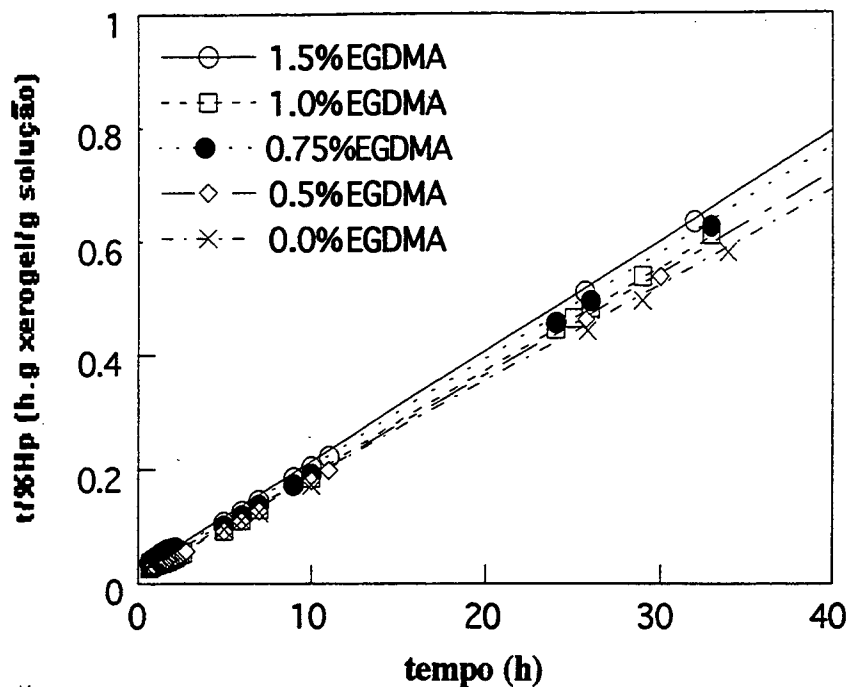


Figura 9: Gráfico de $t/\%Hp$ em função do tempo, de acordo com a cinética de segunda ordem para o hidrogel de PHEMA com diferente conteúdo de EGDMA, a 32 °C.

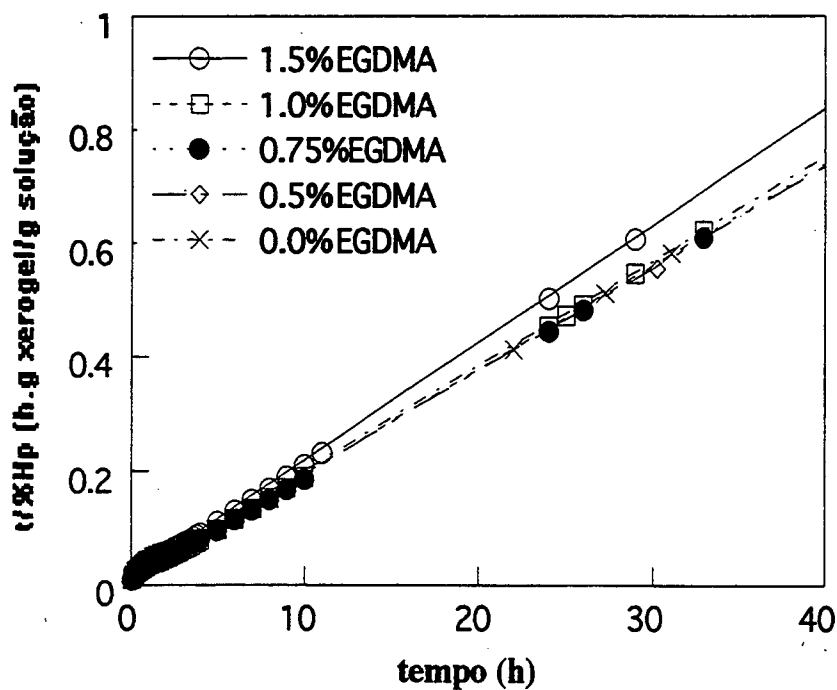


Figura 10: Gráfico de $t/\%Hp$ em função do tempo, de acordo com a cinética de segunda ordem para o hidrogel de PHEMA com diferente conteúdo de EGDMA, a 37 °C.

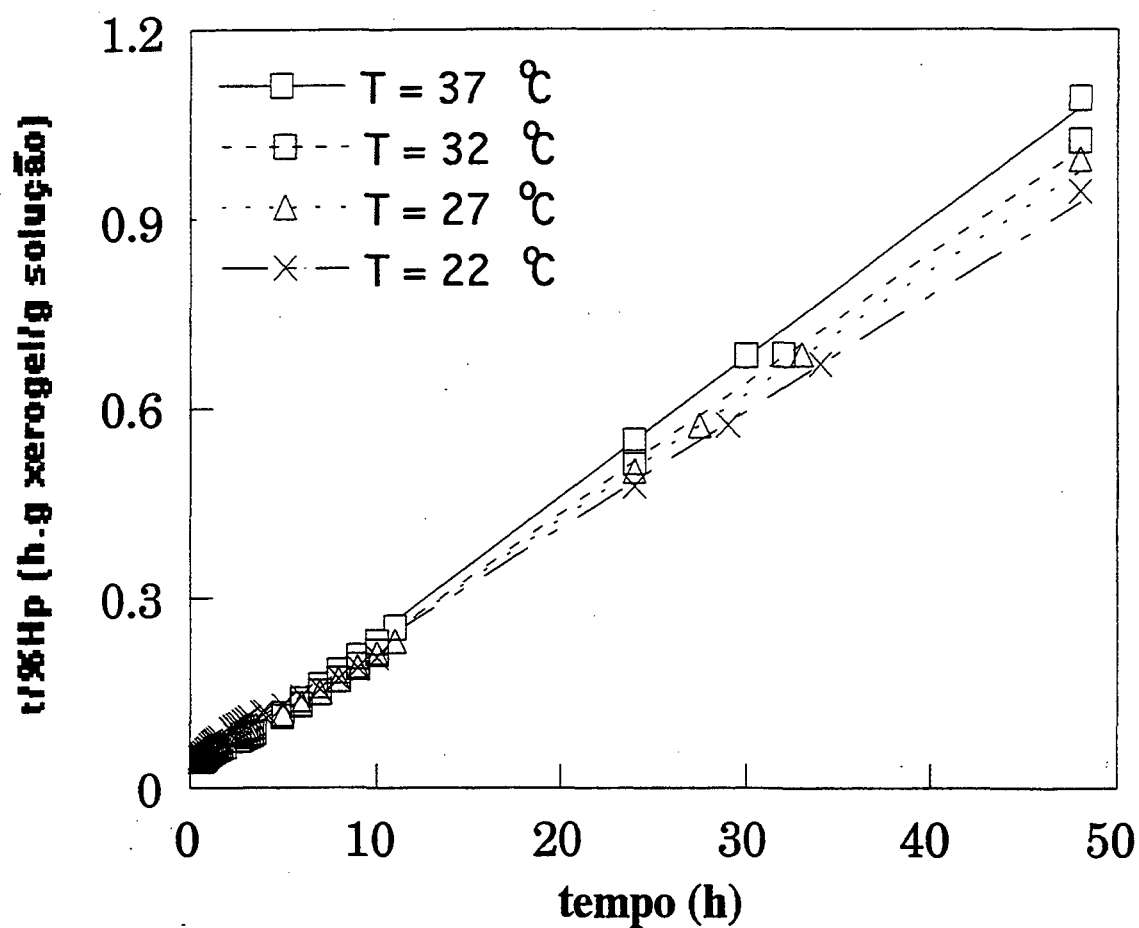


Figura 11: Gráfico de $t/\%Hp$ em função do tempo, de acordo com a cinética de segunda ordem para o hidrogel de P(HEMA-co-MMI) (90/10) com 1% de EGDMA, sintetizado em massa, para diferentes temperaturas entre 22 - 37°C.

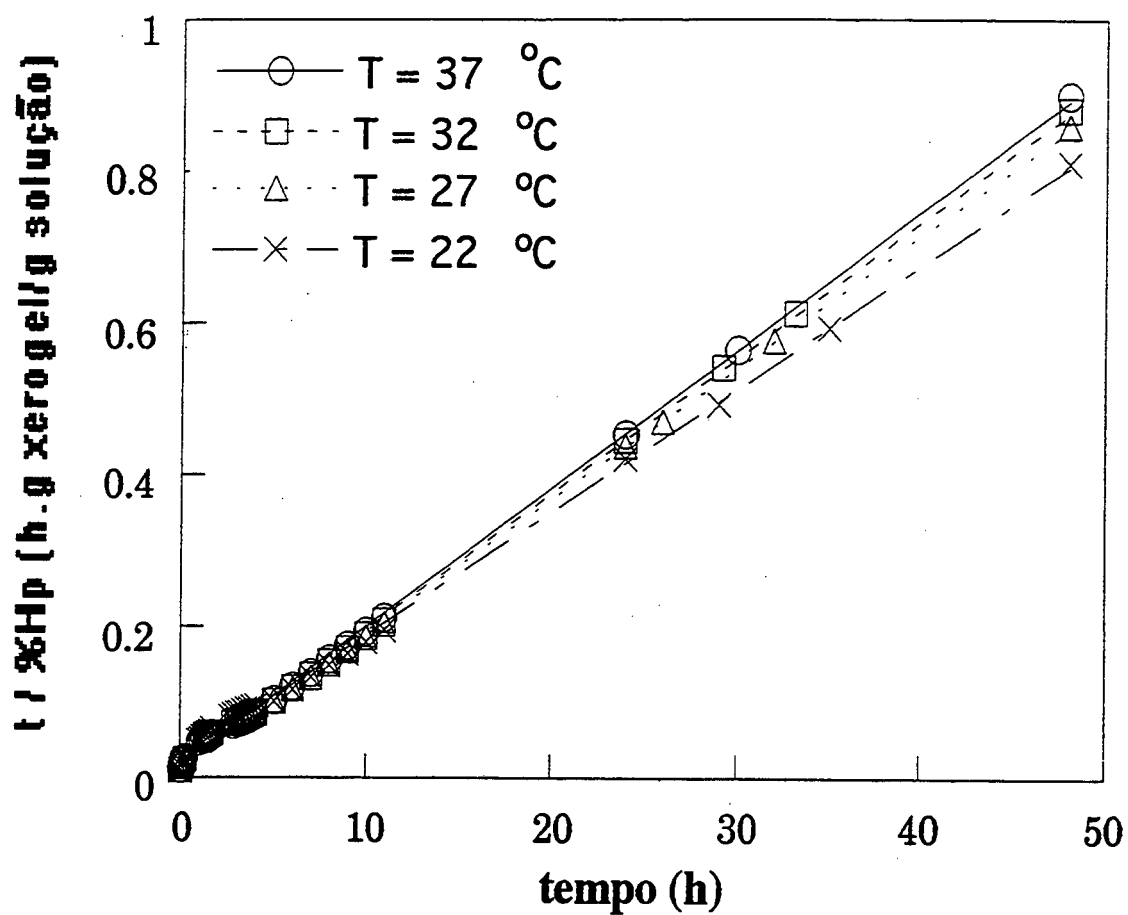


Figura 12 : Gráfico de $t / \%Hp$ em função do tempo, de acordo com a cinética de segunda ordem para o hidrogel de P(HEMA-co-MMI) (90/10) com 1% de EGDMA, sintetizado em solução, para diferentes temperaturas entre 22 - 37°C.

A partir dos coeficientes lineares das retas obtidas nos gráficos de $t/\%H_p$ vs t foram determinadas as constantes de velocidade, k , para a difusão da água nos hidrogéis. A variação destas constantes em função do conteúdo de EGDMA para cada temperatura empregada nos experimentos está representada na **Figura 13**.

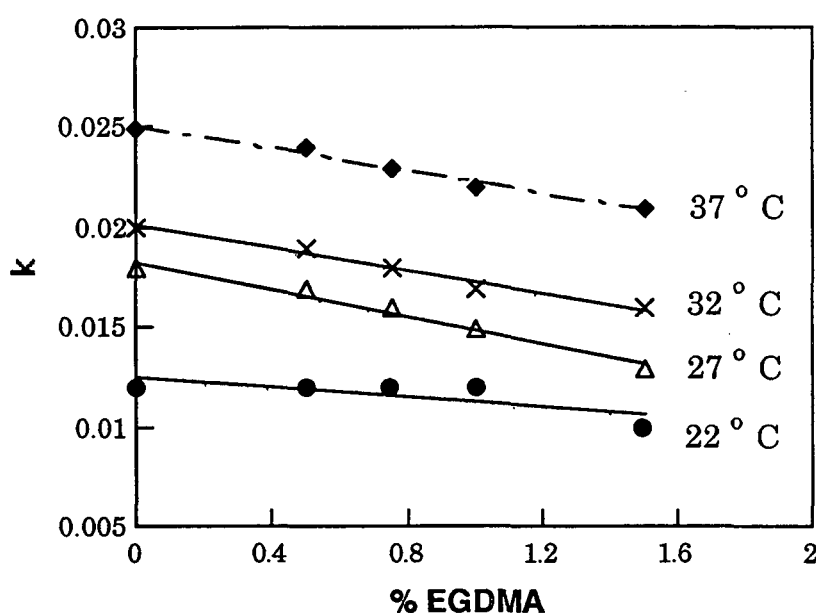


Figura 13: Representação das constantes de velocidade para hidrogéis de PHEMA em função da percentagem de EGDMA para intervalo de temperatura entre 22-37 °C. $k = \text{g xerogel/g solução.h}$

Como pode ser observado na **Figura 13** com a diminuição da temperatura do meio diminui a constante de velocidade, k , para cada tipo de hidrogel. Igualmente se verifica uma variação destas constantes com o conteúdo de EGDMA, embora não seja uma diminuição muito significativa. Este comportamento para concentrações de reticulante inferiores a 2 % já foi

observado anteriormente para hidrogéis de N-vinil-2-pirrolidona (PVP) e metacrilato de metila (MMA).³¹

Segundo Chen ¹⁰³ existem três mecanismos de difusão do solvente dependendo do conteúdo de agente reticulante: i. mecanismo de dissolução-difusão para géis com alto conteúdo de reticulante. O tamanho dos poros é igual ou menor que as moléculas de água, neste caso para ocorrer o transporte dessas moléculas através da membrana, elas devem ser dissolvidas na cadeia polimérica, sendo esse transporte de uma cadeia para outra ou de poro para poro. ii. mecanismo de fluxo através de poros quando o conteúdo de reticulante é baixo. O tamanho dos poros é grande o suficiente para que o transporte de moléculas de água ocorra sem necessitar o arraste por forças de fricção. iii. mecanismo intermediário aos dois primeiros quando as concentrações de reticulante são intermediárias. O tamanho efetivo dos poros é menor que as moléculas de água, então a velocidade de difusão é controlada pela fricção entre as paredes dos poros e as ditas moléculas.

A partir de estudos de absorção de água Chen¹⁰³ mostrou que a água se difunde através de membranas reticuladas, predominantemente via mecanismo de difusão através de poros para quantidades de reticulante entre 0 - 1,7% aproximadamente. Quando a concentração do reticulante é maior que 2,6 %, o transporte de água é essencialmente controlado pela interação dessa com a matriz do gel . Assim o mecanismo de transporte intermediário está associado a concentrações compreendidas entre 1,7 - 2,6%.

A partir das considerações relacionadas acima acredita-se que os hidrogéis (0,5 - 1,5 % de EGDMA), estudados neste trabalho, apresentam um mecanismo de fluxo de água através de seus poros, justificando a pequena influência desse reticulante a baixas concentrações.

A variação da constante de velocidade de velocidade k com a temperatura para este processo obedece a equação de Arrhenius.

$$k = A e^{-E_a/RT} \quad (8.5)$$

A partir dos gráficos de $\ln k$ em função do inverso da temperatura, **Figura 14 e 15** foi determinado os valores da energia de ativação (E_a) para os hidrogéis de PHEMA, com diferentes conteúdos de EGDMA, e P(HEMA-co-MMI) respectivamente.

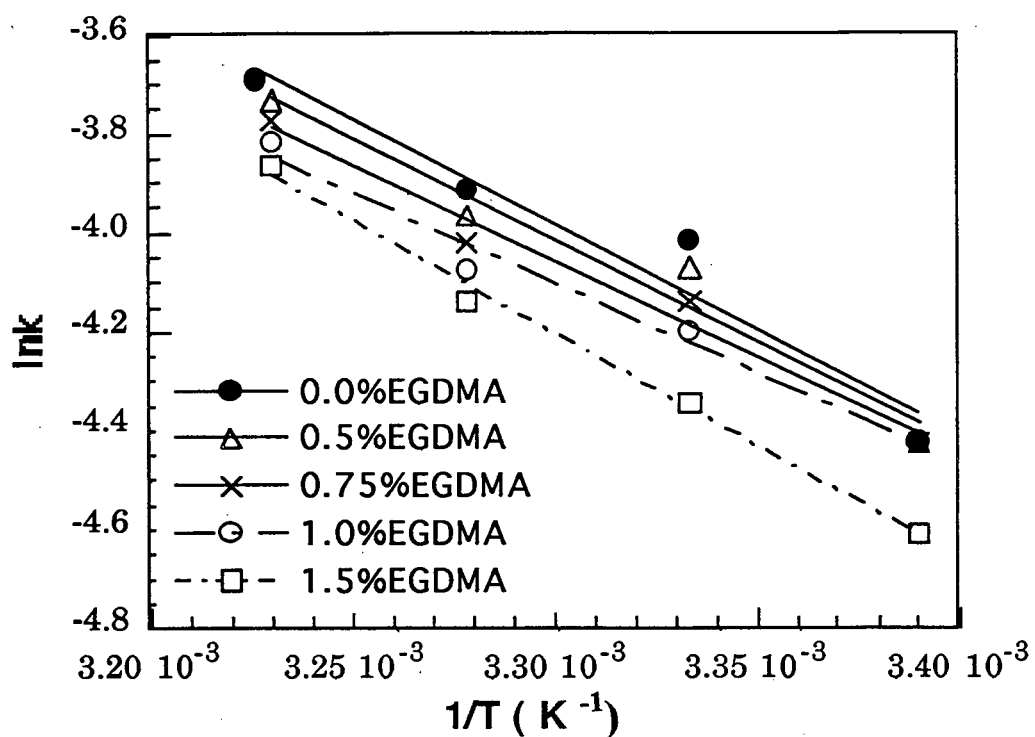


Figura 14: Gráfico do logaritmo natural da constante de velocidade em função do inverso da temperatura para a determinação da energia de ativação do processo de intumescimento em água para hidrogéis de PHEMA com diferentes porcentagens de EGDMA.

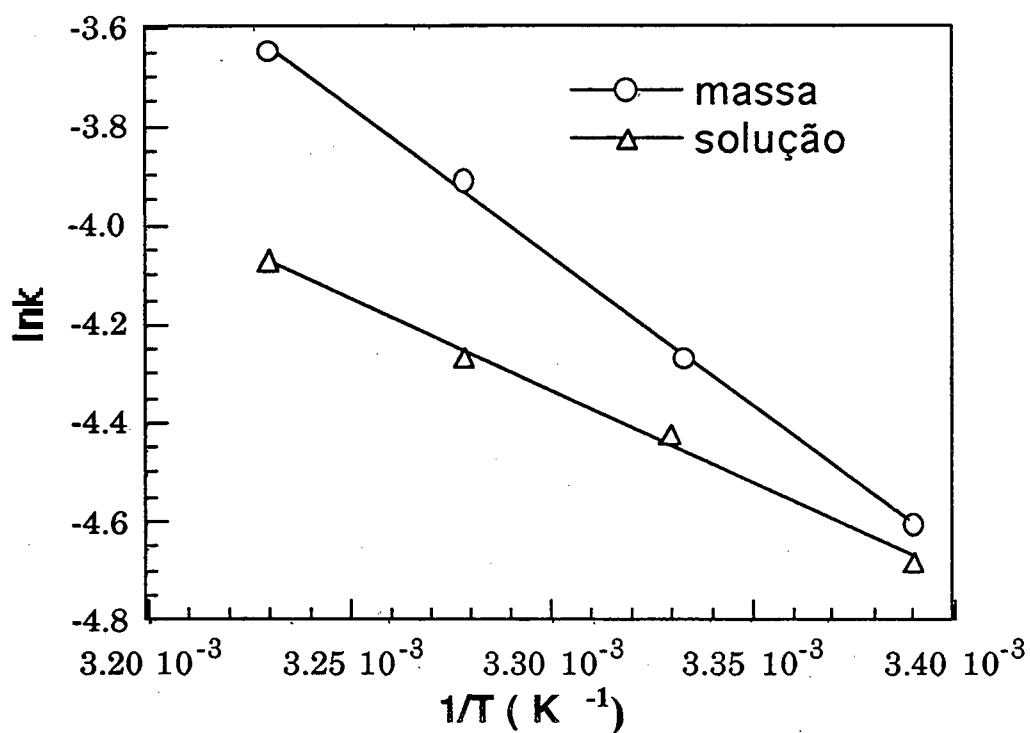


Figura 15: Gráfico do logaritmo natural da constante de velocidade em função do inverso da temperatura para a determinação da energia de ativação do processo de intumescimento em água para hidrogéis de P(HEMA-co-MMI), obtidos por diferentes métodos de polimerização.

A **Figura 16** mostra o comportamento da E_a com a variação do conteúdo de reticulante nos hidrogéis de PHEMA.

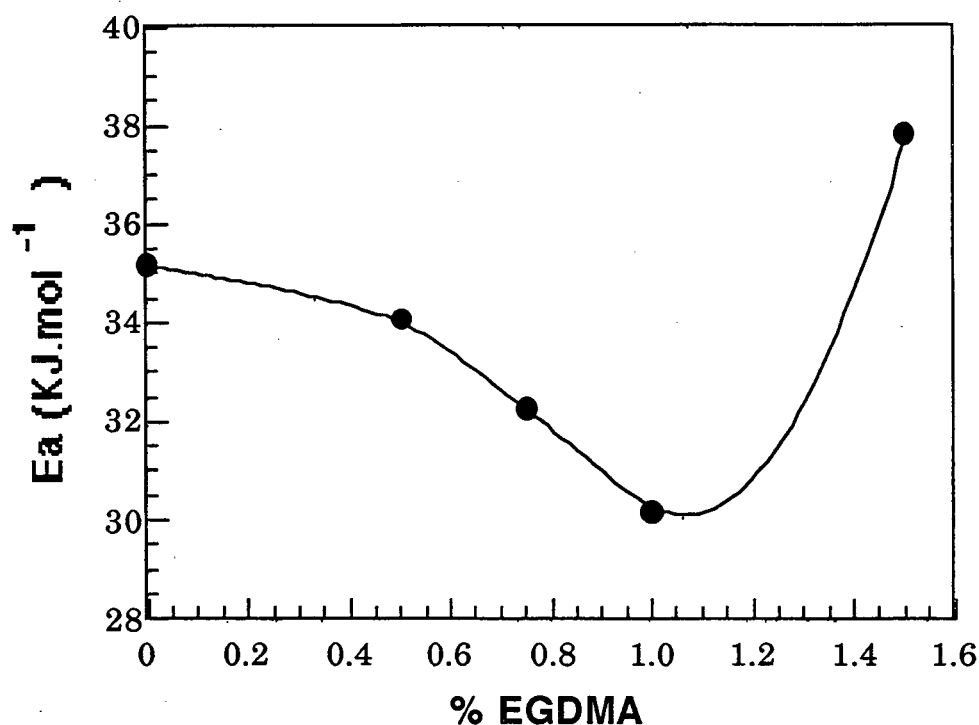


Figura 16: Variação da energia de ativação (E_a) do processo em função do conteúdo de EGDMA.

Podemos observar que os valores de E_a são muito próximos, apresentando um valor mínimo de $30,1 \text{ kJ.mol}^{-1}$ e um máximo de $37,8 \text{ kJ.mol}^{-1}$ para conteúdos de EGDMA entre 0,5 e 1,5 %, respectivamente. Entretanto embora a variação não seja muito significativa observa-se que E_a diminui com o aumento de EGDMA até um ponto mínimo em 1,0 % deste reticulante, talvez devido a

interações hidrofílicas com as cadeias poliméricas e com o próprio reticulante, para concentrações muito baixas desse. Provavelmente interações hidrofóbicas da rede para conteúdos maiores de EGDMA revertem o balanço das interações, produzindo um aumento da E_a como foi verificado.

Na **Tabela 7** são mostrados os valores das constantes k e das energias de ativação para hidrogéis de PHEMA e P(HEMA-co-MMI), onde pode-se observar a influência do método de polimerização e do comonômero nestes resultados. Como era de se esperar a E_a para o intumescimento é menor para o hidrogel obtido pela polimerização em solução, pois neste caso as cadeias poliméricas estão mais "dispersas" na rede do retículo, havendo menor entrelaçamento intermolecular. Também observa-se que a presença do comonômero hidrofóbico aumenta a E_a para o processo de intumescimento.

Tabela 7: Influência do método de polimerização e do comonômero nos parâmetros cinéticos obtidos a partir da regressão linear de segunda ordem. EGDMA = 1%

Hidrogel HEMA / MMI	k^a (T=37 °C)	E_a kJ.mol ⁻¹
100 / 0 ^b	0,022	30,15
90 / 10 ^b	0,026	50,22
90 / 10 ^c	0,0093	31,13

a gramas de xerogel / (gramas da solução absorvida . h)

b Polimerização em massa

c Polimerização em solução

8.2- Cinética da Liberação Controlada da Fenobarbitona

8.2.1- Cromatografia Líquida sob Alta Pressão (HPLC)

Primeiramente foi preparada uma curva de calibração a partir de padrões de fenobarbitona de concentrações compreendidas entre 1 - 110 mg/mL, como mostra a **Figura 17**.

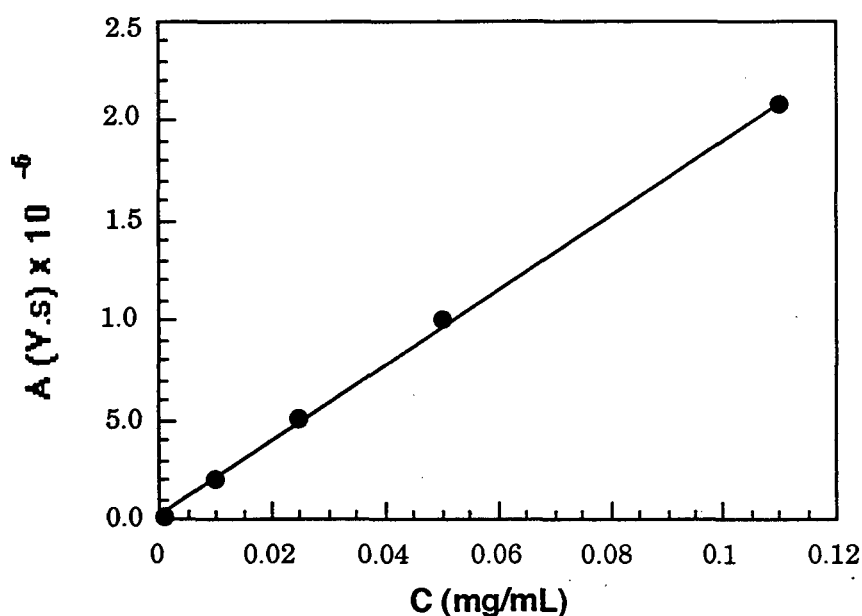


Figura 17: Variação da área do pico do fármaco em função da concentração.

As **Figuras 18 a 21** representam cromatogramas de eluição do fenobarbitona a partir de hidrogéis de: PHEMA em diferentes tempos de liberação, PHEMA com diferentes percentagens de EGDMA, do copolímero sintetizado em solução e em massa, respectivamente. Nos cromatogramas observou-se um tempo de retenção ao redor de 40 min.

Todos os cromatogramas obtidos durante o monitoramento cinético apresentaram um único pico correspondente ao fármaco, o que indica que não

houve nenhum processo degradativo da droga durante o período de carga dos hidrogéis, bem como durante os experimentos de liberação.

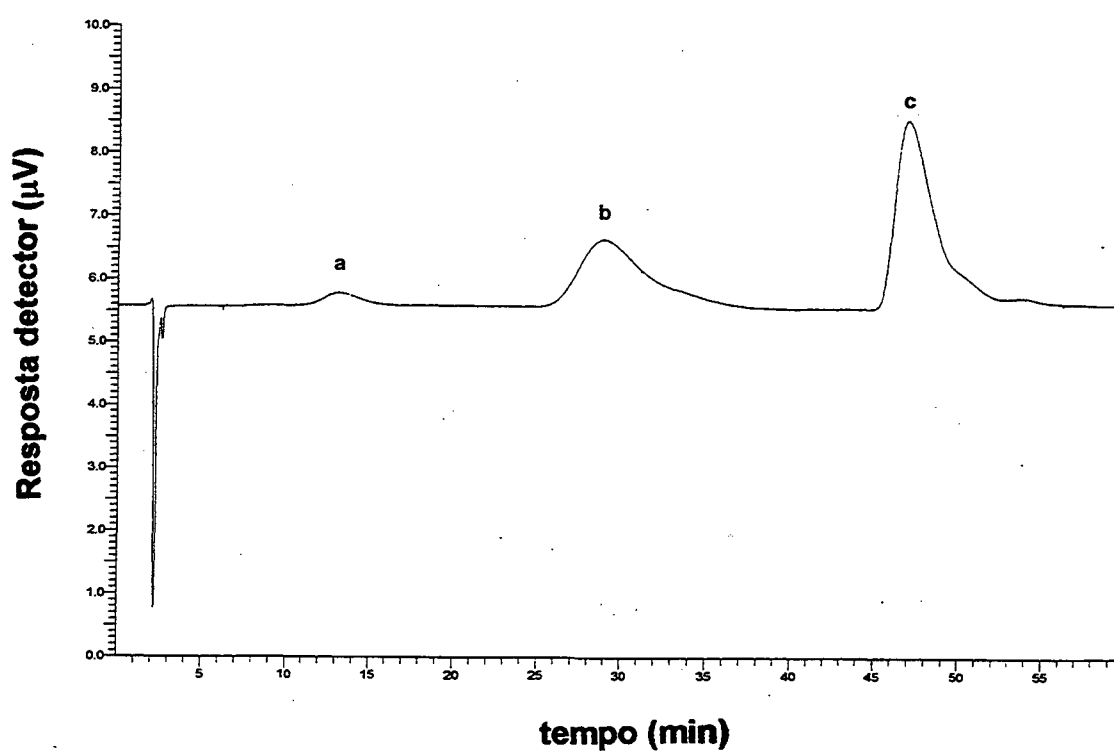


Figura 18: Cromatograma de eluição da fenobarbitona a partir de uma pastilha de PHEMA contendo 0,5 % de EGDMA a 37 °C em diferentes tempos de eluição. (a) 15 min; (b) 128 min.; (c) 276 min.

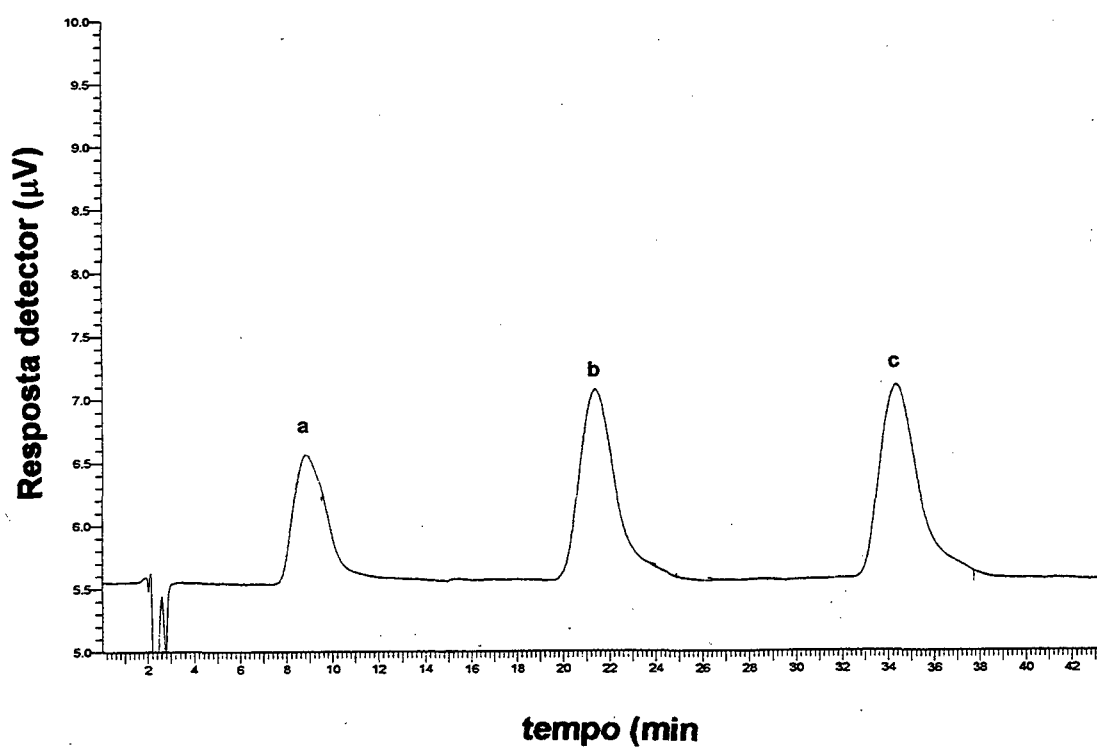


Figura 19: Cromatograma de eluição da fenobarbitona a partir de uma pastilha de PHEMA contendo 0,0; 1,0 e 1,5 % de EGDMA a 37 °C.

(a) 0,0 % EGDMA; 240 min de liberação

(b) 1,0 % EGDMA; 240 min de liberação

(c) 1,5 % EGDMA; 240 min de liberação

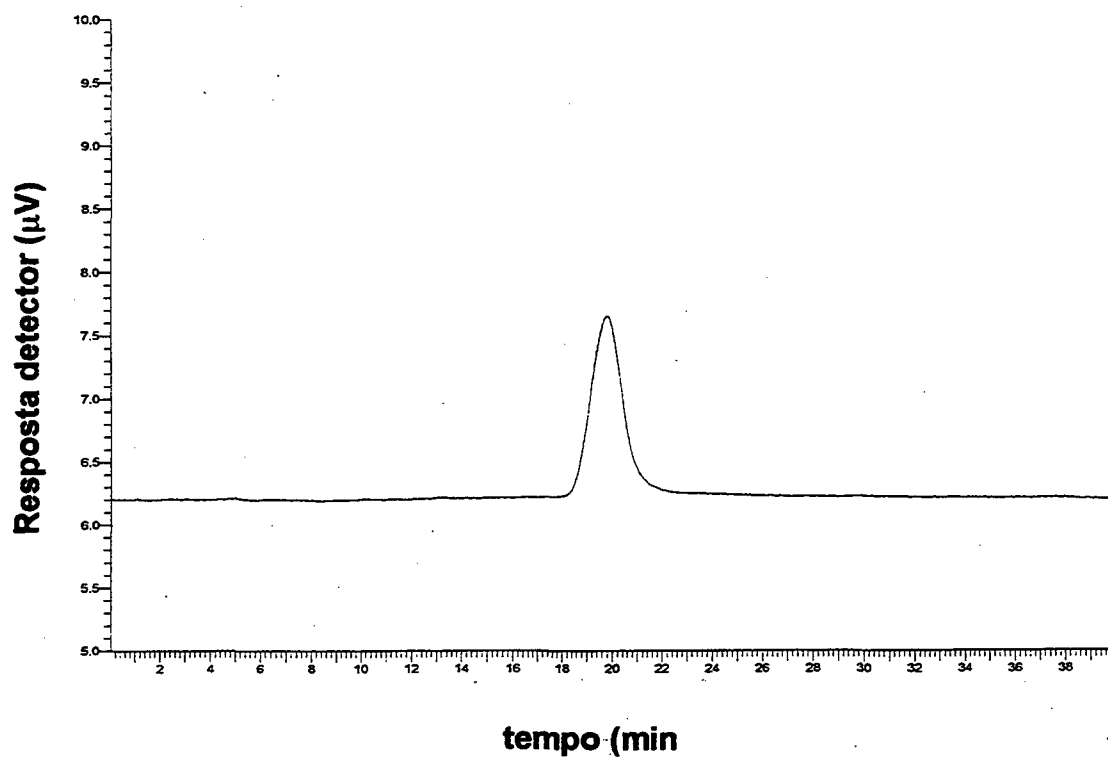


Figura 20: Cromatograma de eluição da fenobarbitona a partir de uma pastilha de P(HEMA-co-MMI) a 37 °C, sintetizado em solução. Tempo de liberação de 300 min.

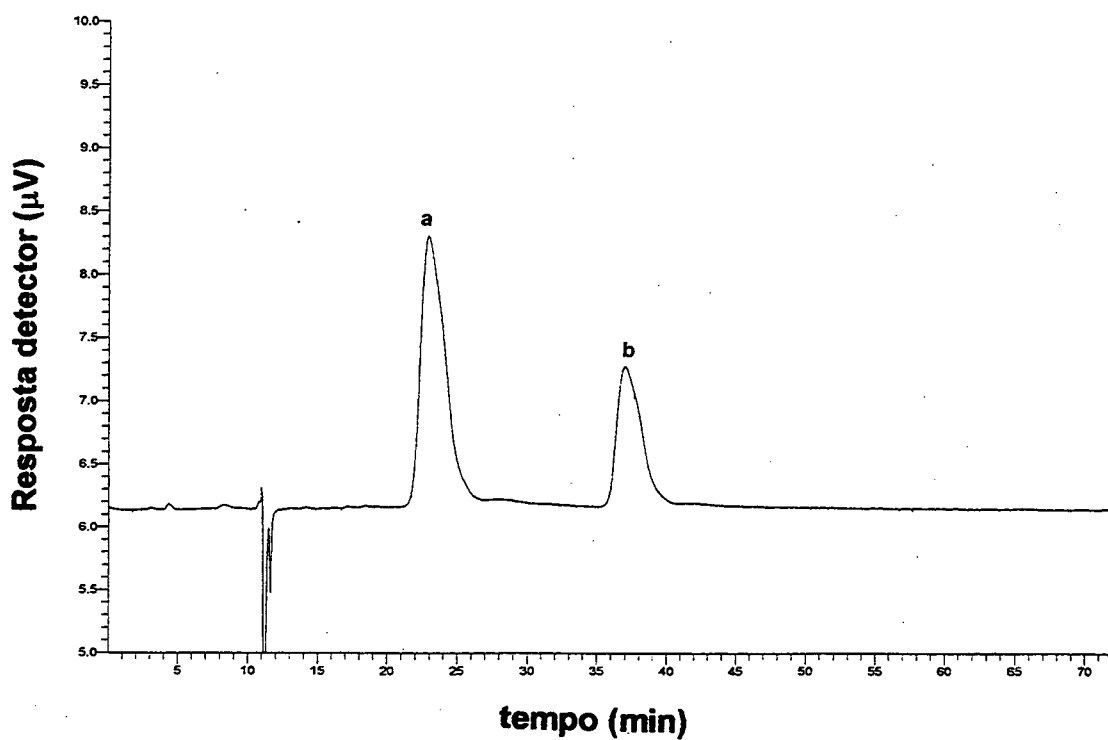


Figura 21 : Cromatograma de eluição do fenobarbitona a partir de uma pastilha de P(HEMA-co-MMI) a 37 °C, sintetizado em massa.

(a) 1530 min de liberação a 22 °C

(b) 240 min de liberação a 37 °C

8.2.2- Estudo cinético

A difusão de uma droga a partir de um hidrogel pode ser considerada unidimensional quando a espessura do disco não é muito grande. Esta afirmação leva em conta os resultados obtidos para a difusão de cloranfenicol¹³ a partir de discos de PHEMA com espessura compreendida entre 1,1 - 2,0 mm, onde a desorção da droga foi linear em função de $t^{1/2}$. Esta mesma consideração foi observada em um estudo sobre a liberação da teofilina a partir dos discos de poli (HEMA -co-VP), com a espessura compreendida entre 1 e 3 mm¹⁵ e também na liberação de salicato de sódio a partir de copolímeros de HEMA e uma sulfobetaina com espessura variando entre 1,5 - 1,8 mm, como foi reportado por Blanco e colaboradores.⁶

Da mesma forma este critério foi seguido neste estudo para determinar os coeficientes de difusão para liberação da fenobarbitona a partir dos hidrogéis de PHEMA e P(HEMA-co-MMI) , considerando que a espessura dos discos secos estavam compreendidas entre 1 - 1,2 mm.

As Figuras 22a - 25a a mostram a variação da massa da droga liberada em função do tempo, para hidrogéis de PHEMA com conteúdos de EGDMA entre 0,0 - 1,5 %. As Figuras 26a e 27a mostram os resultados obtidos para os hidrogéis de P(HEMA-co-MMI) polimerizados em massa e em solução, respectivamente.

Considerando um mecanismo de difusão Fickiano, a fração de substância liberada (F) varia linearmente com o tempo quando $n = 0,5$ de acordo com a equação representada abaixo.

$$F = k.t^{0.5} \quad (8.6)$$

Assim a inclinação da reta obtida a partir do gráfico de F vs $t^{1/2}$ fornecerá o coeficiente de difusão da droga liberada (D_i), a partir dos valores obtidos para

k de acordo com a equação 6.8. As Figuras 22b a 27b mostram o comportamento linear da fração liberada de fenobarbitona em função do tempo, para todos os hidrogéis estudados em um intervalo de temperatura compreendido entre 22 e 37 ° C. Desta forma obtidos os valores dos coeficientes de difusão em função da temperatura e do conteúdo de EGDMA.

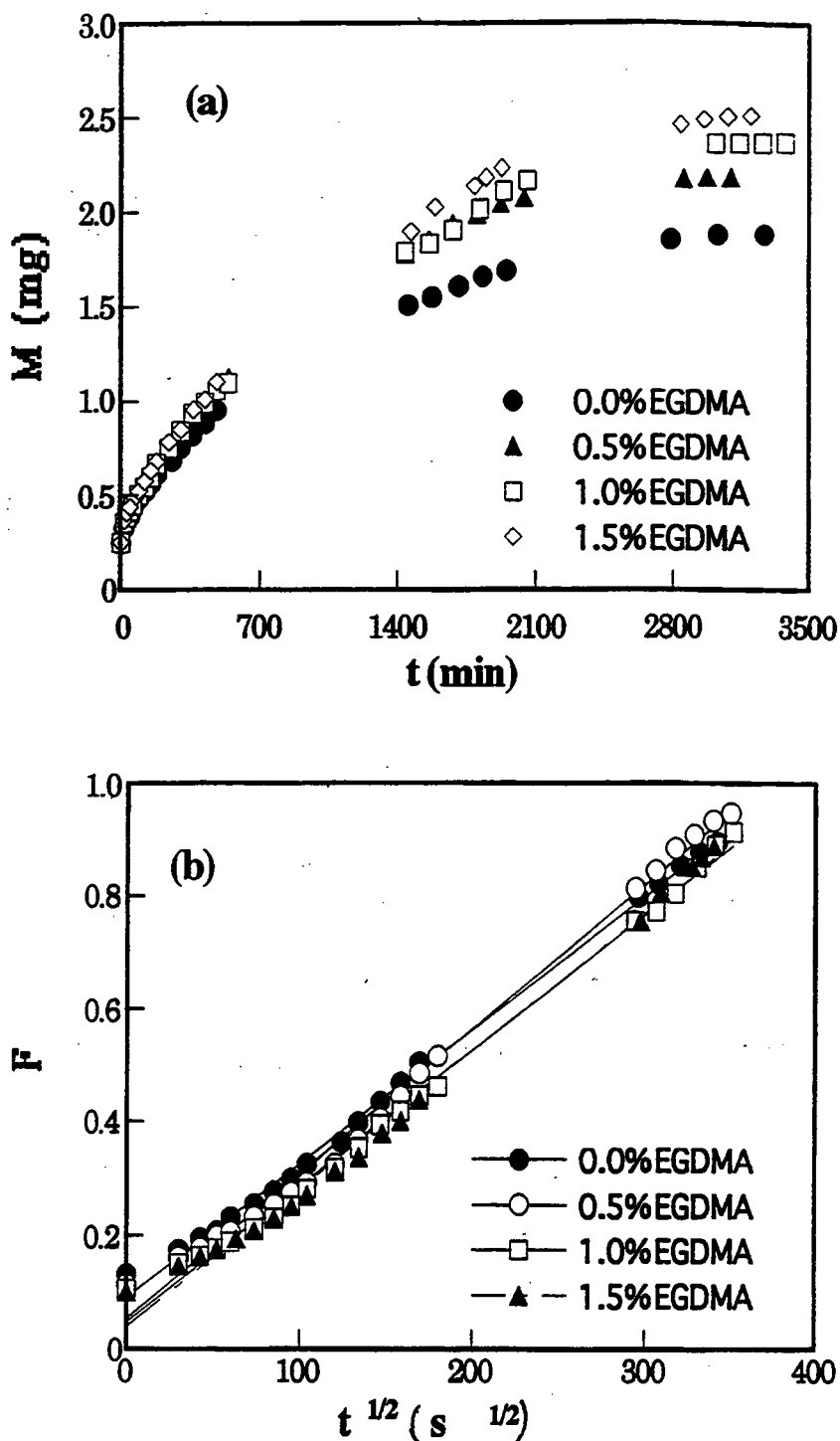


Figura 22: (a) Quantidade de fenobarbitona liberada em função do tempo, a 22 °C. (b) Representação da fração de liberação da fenobarbitona em função de $t^{1/2}$ para hidrogéis de PHEMA com conteúdo de EGDMA de 0,0 a 1,5 %.

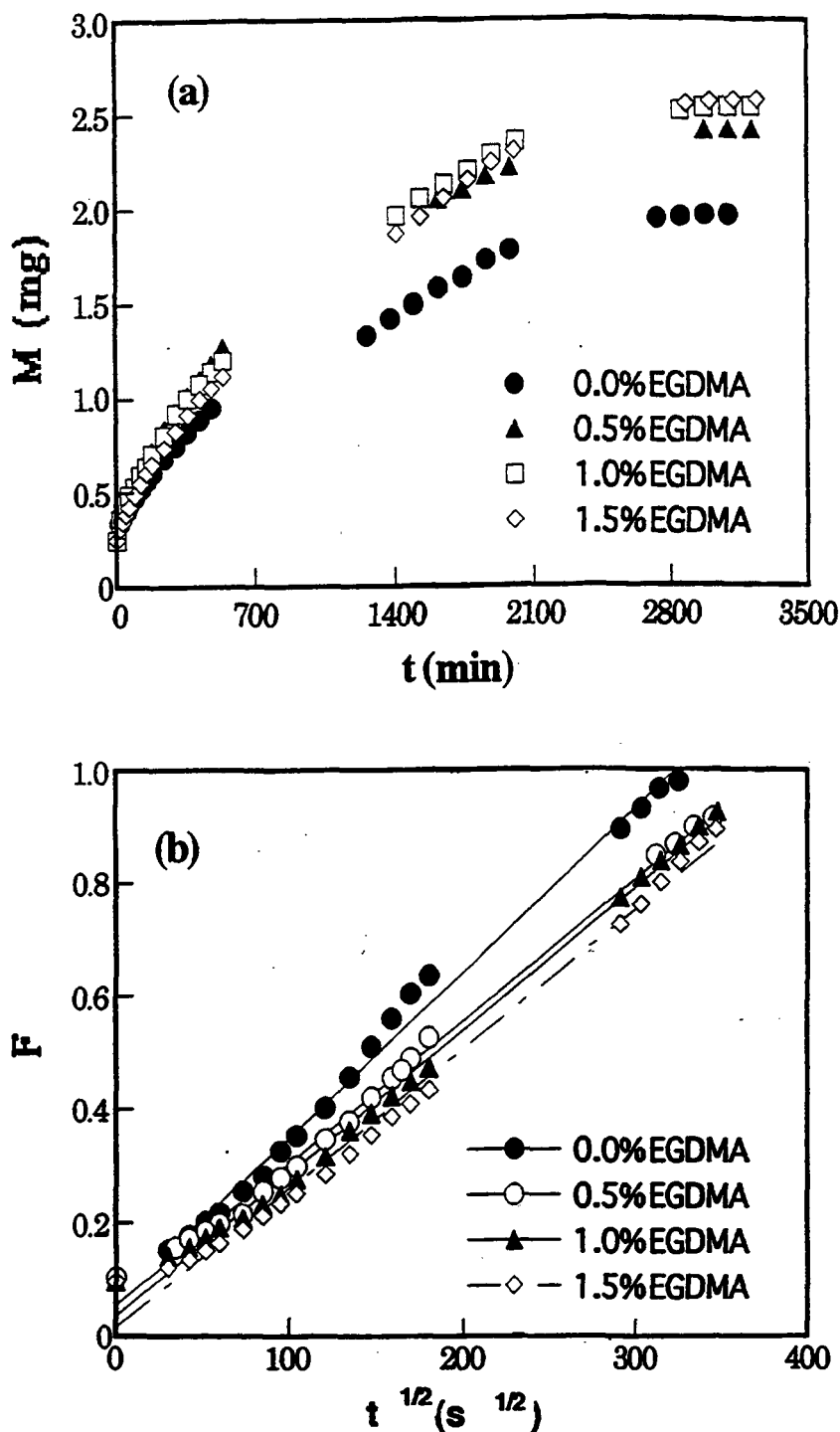


Figura 23: (a) Quantidade de fenobarbitona liberada em função do tempo, a 27 °C. (b) Representação da fração da liberação da fenobarbitona em função de $t^{1/2}$ para hidrogéis de PHEMA com conteúdo de EGDMA de 0,0 a 1,5 %.

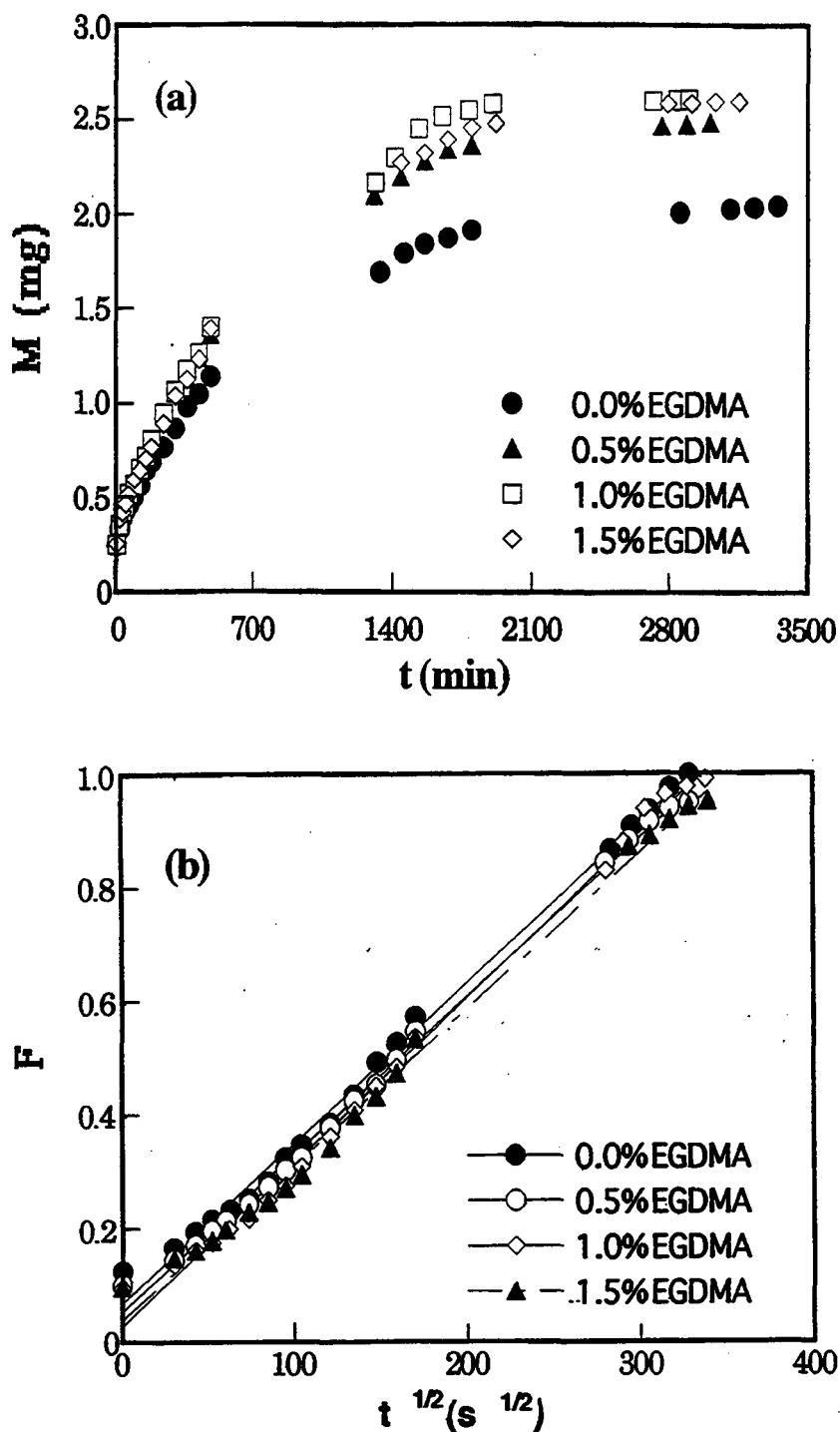


Figura 24: (a) Quantidade de fenobarbitona liberada em função do tempo, a 32 °C. (b) Representação da fração de liberação da fenobarbitona em função de $t^{1/2}$ para hidrogéis de PHEMA com conteúdo de EGDMA de 0,0 a 1,5 %.

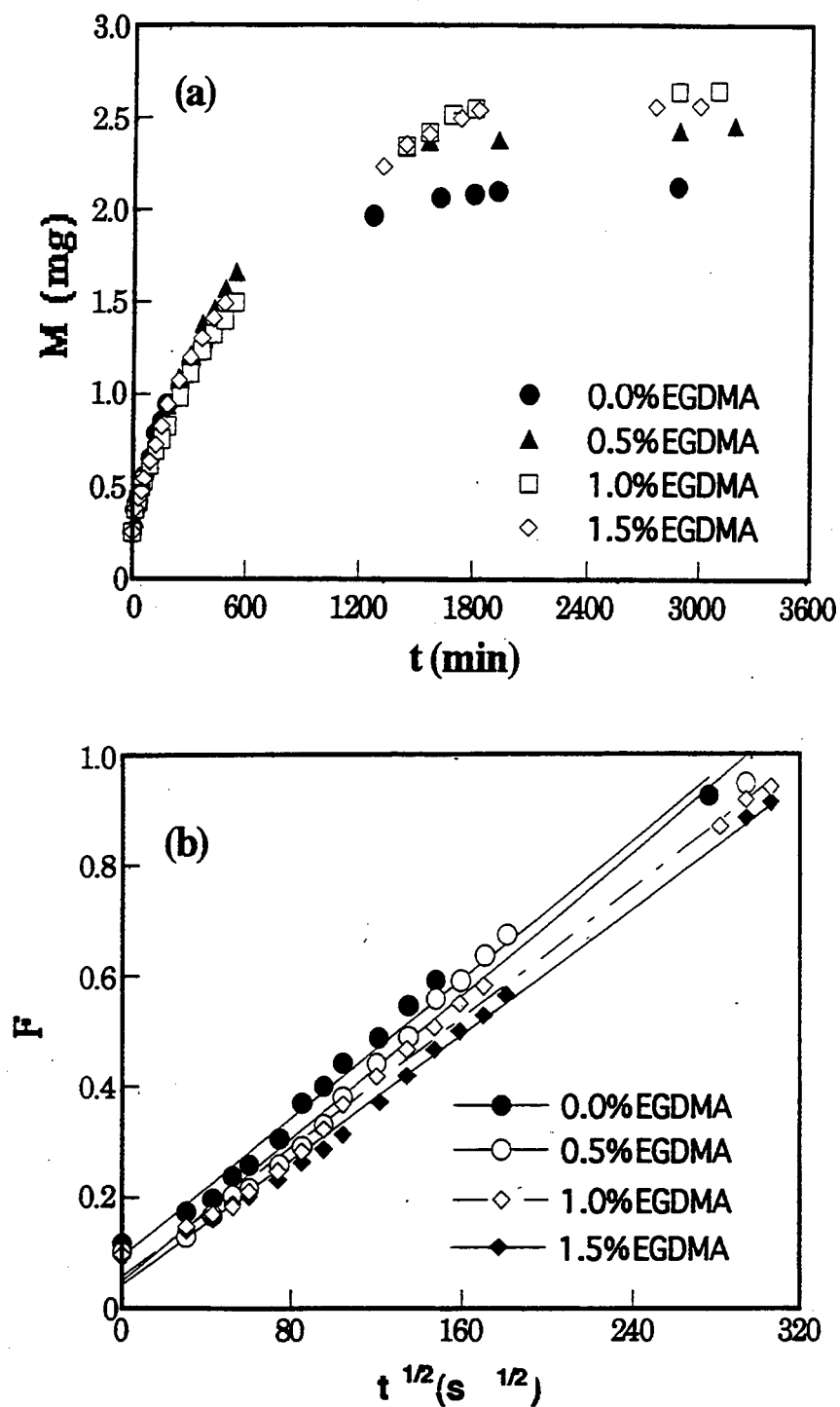


Figura 25: (a) Quantidade de fenobarbitona liberada em função do tempo, a 37 °C. (b) Representação da fração de liberação da fenobarbitona em função de $t^{1/2}$ para hidrogéis de PHEMA com conteúdo de EGDMA de 0,0 a 1,5 %.

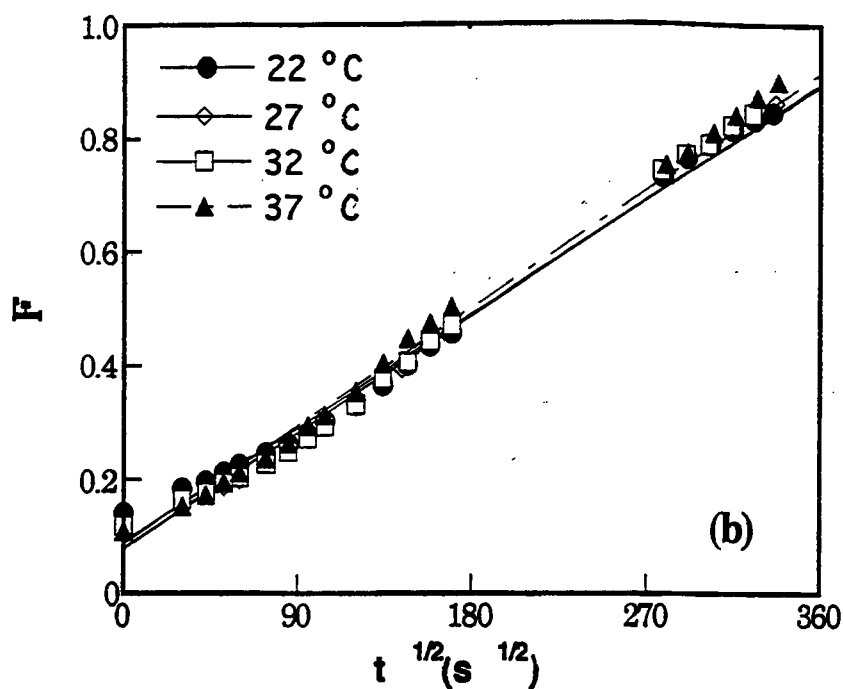
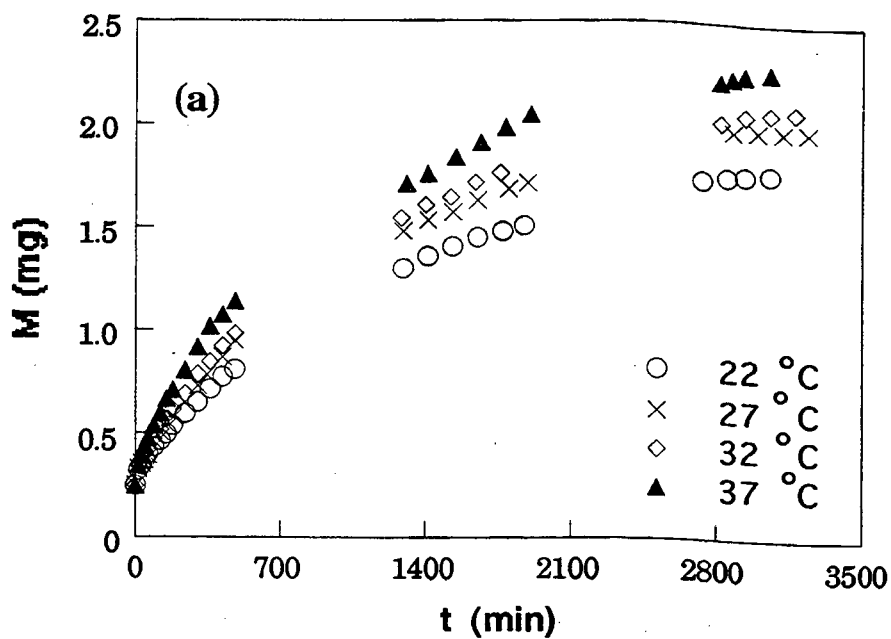


Figura 26: (a) Quantidade de fenobarbitona liberada em função do tempo, entre 22 e 37 °C. (b) Representação da fração de liberação da fenobarbitona em função de $t^{1/2}$, para hidrogéis de P(HEMA-co-MMI), polymerizado em massa, contendo 1,0 % EGDMA.

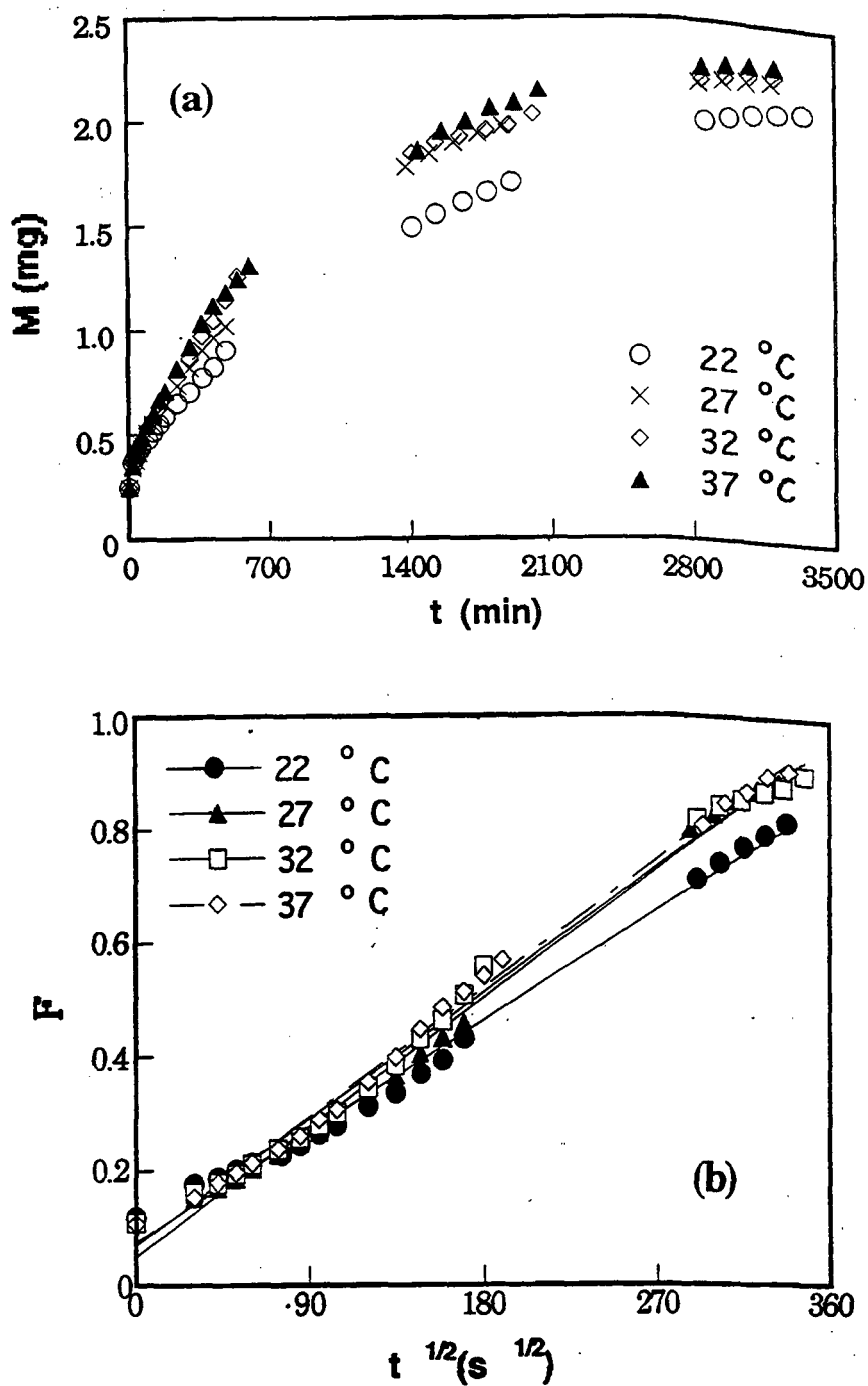


Figura 27 : (a) Quantidade de fenobarbitona liberada em função do tempo, entre 22 e 37 °C. (b) Representação da fração de liberação da fenobarbitona em função de $t^{1/2}$, para hidrogéis de P(HEMA-co-MMI), polymerizado em solução, contendo 1,0 % EGDMA.

Como pode ser observado na **Figura 22a** há uma pequena influência da concentração de agente reticulante no processo de liberação da droga, sendo que esta influência torna-se um pouco mais significativa quando comparada com os hidrogéis com e sem EGDMA em sua composição. Neste caso observamos para o hidrogel contendo 0.0% de EGDMA que a quantidade de droga liberada no ponto em que tende a estabilizar a liberação foi aproximadamente 1,5 mg; enquanto para o hidrogel contendo 1,5 % de reticulante foi 1,9 mg. O tempo necessário para que o patamar da curva de liberação seja atingido aumentou relativamente 880 min a 27 °C. Considerando que a quantidade de fenobarbitona liberada na ausência de EGDMA foi menor, acredita-se que nesta situação a interação do PHEMA com essa droga seja maior, ocasionando uma redução em sua liberação. Este comportamento foi similar para todos os gráficos representados, onde podemos observar a influência da temperatura, verificando-se que ao aumentá-la o tempo necessário para que a cinética de liberação comece a atingir o seu máximo foi reduzido. Por exemplo para o hidrogel contendo 0,0% de EGDMA esse tempo foi de 1275 min a 37 °C, enquanto que a 22 °C subiu para 1487 min.

Os gráficos da fração liberada (**Fig. 22 a 27 subscrito b**) da fenobarbitona em função do tempo mostraram que trata-se de um processo de difusão Fickiano, pois a linearidade foi observada para $n=0,5$, mesmo acima de 50% da fração de droga liberada. Conforme descrito na literatura¹⁰⁴ se a linearidade for obedecida até 50% da fração liberada o mecanismo de Fick é seguido. No caso de uma difusão, em sistemas poliméricos que seguem a lei de Fick, os parâmetros que afetam o coeficiente de difusão são fundamentalmente: a temperatura, natureza do meio (solvente e hidrogel) e o tamanho molecular ou mais corretamente o raio hidrodinâmico da substância que penetra o gel. Supondo que exista interação entre a droga e o polímero, o coeficiente de difusão aumenta quando diminui o tamanho da substância penetrante.

A **Figura 28** mostra o comportamento dos coeficientes de difusão, determinados a partir da eq. 6.8, em função da temperatura e do conteúdo de EGDMA.

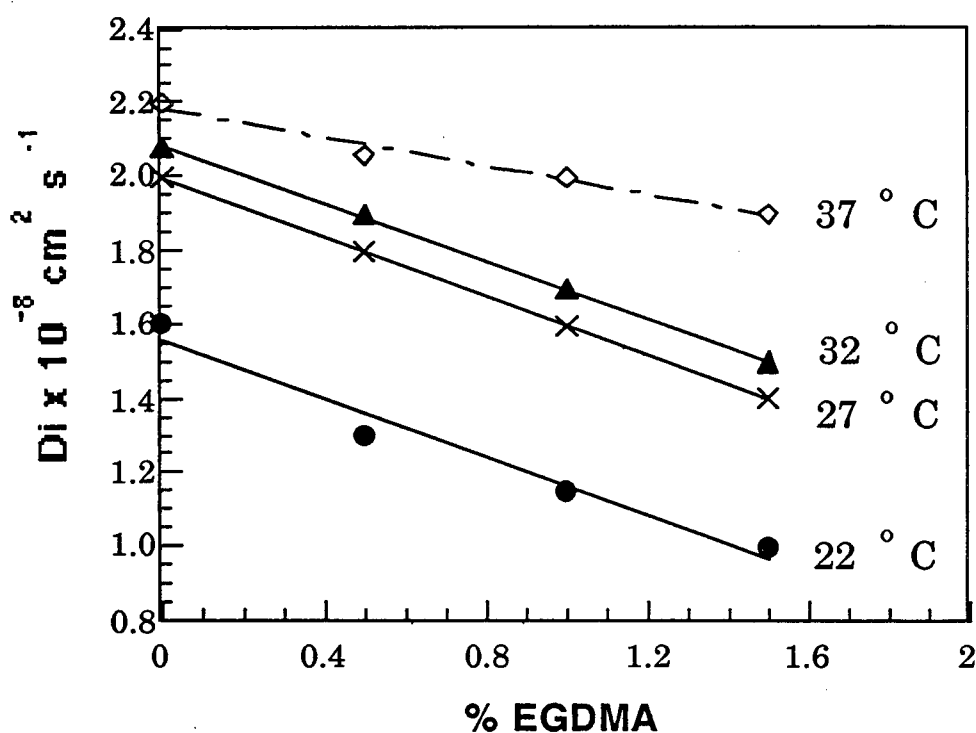


Figura 28: Representação dos coeficientes de difusão (D_i) em função da porcentagem de reticulante, para temperaturas entre 22 e 37 °C.

Podemos observar que em todos os casos ao aumentarmos a temperatura a liberação da fenobarbitona no meio é facilitada, refletindo no aumento dos coeficientes de difusão (D_i). Para uma determinada temperatura foi possível observar que o aumento do reticulante gera uma diminuição do coeficiente de

liberação da droga , o que implica que um aumento da percentagem de EGDMA no hidrogel torna mais lento o processo de difusão.

O grau de reticulação é um parâmetro que normalmente afeta a liberação da droga, pois modifica a densidade de reticulação da rede polimérica. A diminuição que foi observada na velocidade de liberação com o aumento da densidade de reticulação também foi verificada na cinética de intumescimento , que apresentou comportamento semelhante com o conteúdo de EGDMA, conforme também observado na liberação de cloranfenicol a partir de hidrogéis de PHEMA.¹³

Os valores de D_i obtidos para os hidrogéis estudados ($1,0 \times 10^{-8}$ a $2,3 \times 10^{-8} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$) estão na mesma ordem de grandeza de sistemas descritos na literatura,^{6,105} Estes valores variaram dependendo de condições como: percentagem de EGDMA, temperatura, comonômero e método de polimerização. Blanco e colaboradores⁶ obtiveram um coeficiente de difusão de $0,44 \times 10^{-8} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$ para o salicato de sódio (SSA), liberado de hidrogéis de HEMA-co-SPE a $37 \text{ }^\circ\text{C}$, contendo 2 % de EGDMA. Trigo e colaboradores¹⁰⁵ obtiveram valores de $0,19 \times 10^{-8} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$ para liberação de ácido L-ascórbico a partir de hidrogéis de PHEMA. Ambos os autores discutiram também a influência da massa molar da substância farmacologicamente ativa, mostrando que os valores do coeficiente de difusão diminuíram com o aumento dessa.

Do mesmo modo que nos estudos de intumescimento, a representação gráfica da equação de Arrhenius para liberação de fenobarbitona mostra linearidade, permitindo determinar a energia de ativação (E_a), para o processo de liberação, a partir da inclinação da reta obtida do gráfico de $\ln D_i$ vs $1/T$ como ilustrado nas Figuras 29 e 30 para hidrogéis de PHEMA e P(HEMA-co-MMI) respectivamente.

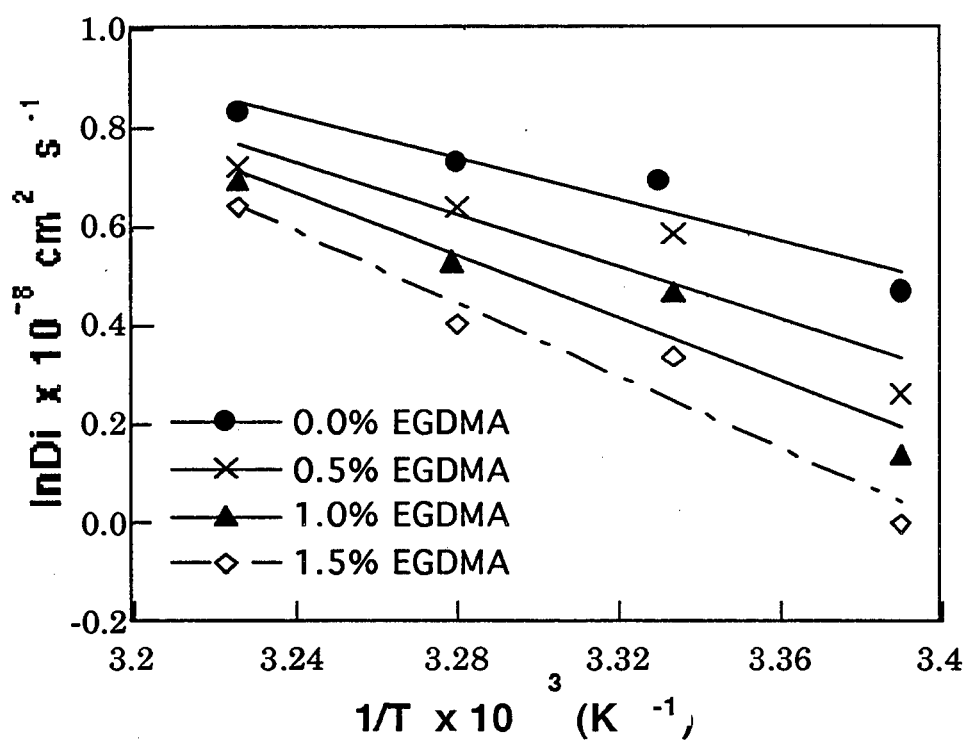


Figura 29: Gráfico do logaritmo natural do coeficiente de difusão em função do inverso da temperatura para a determinação da energia de ativação do processo de liberação da fenobarbitona a partir de hidrogéis de PHEMA com diferentes conteúdos de EGDMA (0,0 - 1,5 %).

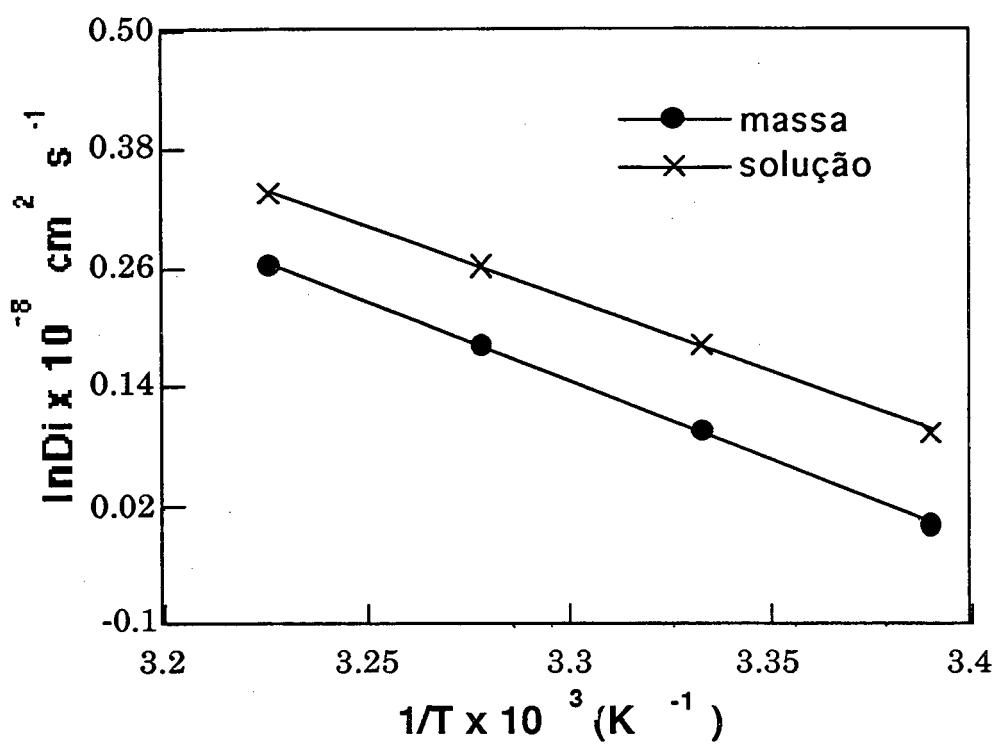


Figura 30: Gráfico do logaritmo natural do coeficiente de difusão em função do inverso da temperatura para a determinação da energia de ativação do processo de liberação da fenobarbitona a partir de hidrogéis de P(HEMA-co-MMI), polymerizados em massa e em solução, com 1 % de EGDMA .

O comportamento da energia de ativação para o processo de difusão da fenobarbitona em função do conteúdo de agente reticulante está representado na **Figura 31**.

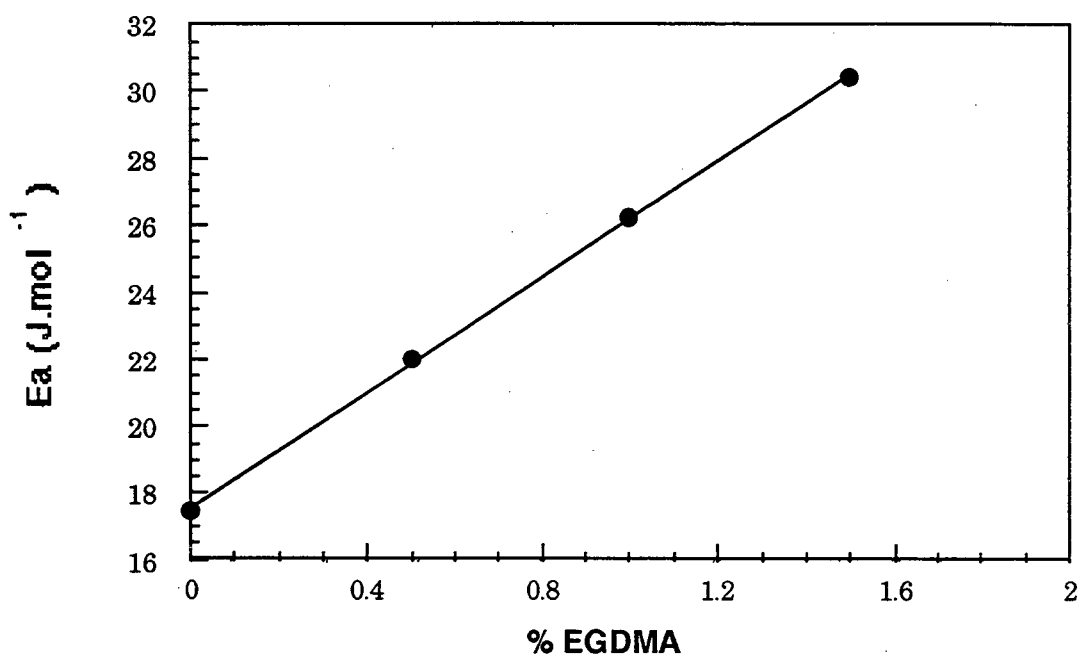


Figura 31: Variação da energia de ativação do processo de liberação da fenobarbitona frente ao conteúdo de EGDMA.

Não foi observada variação significativa nos valores de E_a na liberação do fármaco para diferentes conteúdos de reticulante, tal qual foi verificado para a cinética de intumescimento. Podemos verificar que o aumento de 0,5 - 1,5 % de EGDMA levou a uma pequena variação da E_a de aproximadamente 8 J mol^{-1} para liberação da fenobarbitona. Ao compararmos os valores de E_a obtidos para liberação deste fármaco com aqueles relativos a entrada de água (intumescimento) no hidrogel, constatamos uma grande diminuição (~ 1000 vezes) para o processo de liberação com relação ao intumescimento, indicando uma menor barreira energética no processo de difusão da droga. Talvez este comportamento seja resultante de uma maior afinidade da fenobarbitona pela água que pelo polímero, o qual mostrou uma capacidade de intumescimento relativamente baixa. Tal comportamento pode explicar o fato de que apenas $2,1 \pm 0,3 \text{ mg}$, de 10 mg iniciais de fenobarbitona, terem sido incorporadas aos hidrogéis durante o processo de carga.

Segundo Graham e McNeil¹⁰⁶ as combinações do hidrogel com uma droga dependem essencialmente da massa molecular dessa, bem como de sua natureza hidrofílica ou hidrofóbica. Portanto segundo os autores a natureza química do hidrogel, do solvente bem como do fármaco que será difundido são fatores determinantes na cinética de liberação controlada.

Na **Figura 31** ficou evidenciado um comportamento linear ascendente da E_a em função da percentagem de EGDMA, este comportamento sugere que provavelmente para maiores conteúdos do reticulante a liberação da fenobarbitona poderá ser mais lenta e controlada.

A **Figura 32** representa o comportamento do coeficiente de difusão em função da temperatura segundo Arrhenius, onde observa-se linearidade para todos os sistemas representados. A influência do método de polimerização bem como a presença do comonômero MMI em hidrogéis de PHEMA, é mostrada nessa figura e na **Tabela 8**.

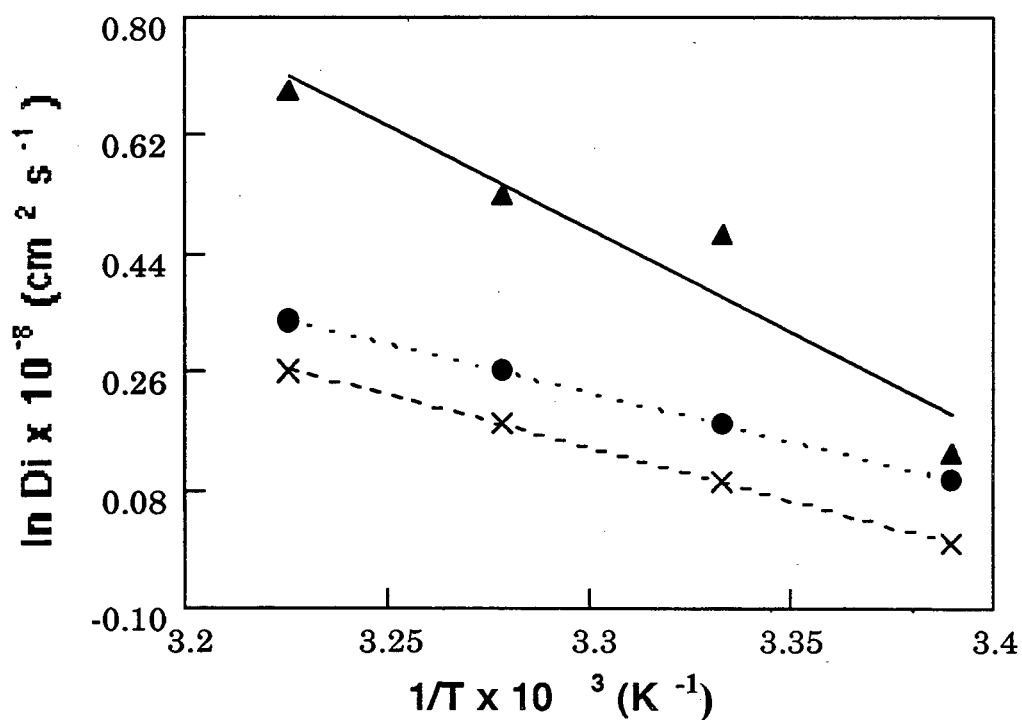


Figura 32: Gráfico do logaritmo natural do coeficiente de difusão em função do inverso da temperatura para diferentes hidrogéis com a mesma percentagem de reticulante.

(Δ) PHEMA polimerizado em solução

(x) P(HEMA-co-MMI) polimerizado em solução

(\bullet) P(HEMA-co-MMI) polimerizado em massa.

Tabela 8: Parâmetros cinéticos obtidos para liberação da fenobarbitona a partir de diferentes hidrogéis.

Hidrogel HEMA / MMI	D_i * ($10^{-8} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$)	E_a (J.mol^{-1})
100 / 0 ^a	2,0	26,2
90 / 10 ^a	1,3	13,3
90 / 10 ^b	1,4	12,2

- a** Polimerização em massa
b Polimerização em solução
 * $T = 37 \text{ }^\circ\text{C}$

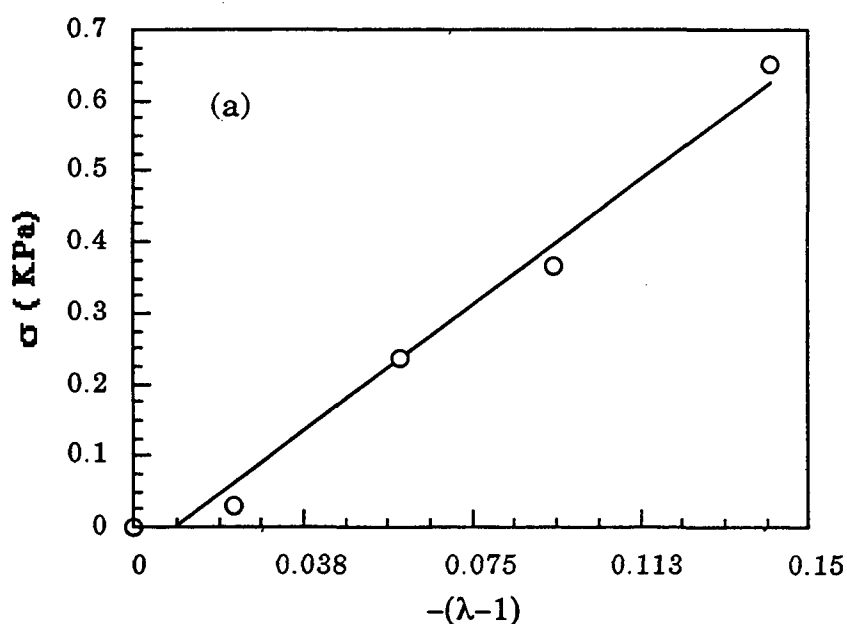
Como mostra a **Tabela 8** o método de polimerização não afetou os parâmetros cinéticos da liberação do fármaco. Entretanto a presença do comonômero acelera o processo de difusão da fenobarbitona para o meio, onde observamos uma redução de praticamente 50 % na E_a , indicando que a presença de MMI favorece o processo de difusão deste fármaco através do hidrogel, talvez porque diminui a afinidade da fenobarbitona pelo polímero. De acordo com Graham¹⁰⁶, como discutido anteriormente, o processo de difusão depende da interação da droga com o polímero.

8.3- Propriedades Mecânicas

8.3.1- Parâmetros de Rede

Considerando a influência das propriedades mecânicas no intumescimento de um hidrogel, neste trabalho foram determinados os parâmetros de rede para os hidrogéis de PHEMA e P(HEMA-co-MMI).

O módulo de elasticidade ou de Young (E) foi determinado a partir da inclinação do gráfico de tensão (σ) versus a deformação ($\lambda - 1$), [Figura 33a] onde λ é a razão entre o comprimento deformado do hidrogel (L) e o comprimento inicial (L_0).³¹ De maneira similar o módulo de compressão, G, foi determinado a partir da inclinação de um gráfico de σ versus $(\lambda - \lambda^{-2})$, como mostrado na Figura 33b.



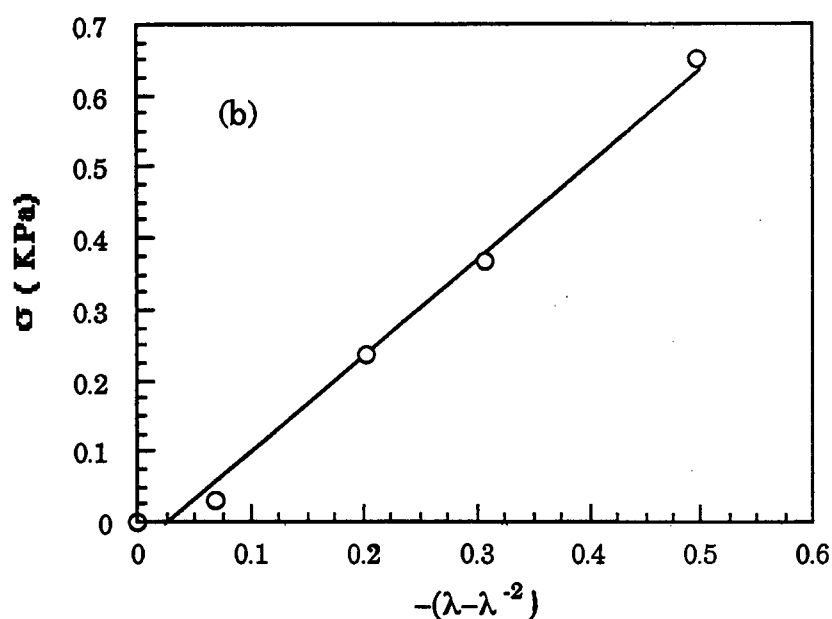


Figura 33:Comportamento de compressão do P(HEMA-co-MMI), polymerizado em massa, intumescido a 37 ° C.

- (a) σ vs deformação, com tensão como força por unidade de área do hidrogel;
- (b) σ vs $(\lambda - \lambda^{-2})$, com tensão como força por unidade de área do xerogel.

A partir dos valores do módulo de compressão, G , obtidos foi possível calcular a densidade de reticulação efetiva (ν_e) para todos os hidrogéis estudados, de acordo com a seguinte expressão:³¹

$$G = RT \nu_e \phi_2^{-1/3} \quad (8.7)$$

Onde: R é a contante dos gases

T é a temperatura de intumescimento

ϕ_2 é a fração do volume do hidrogel (eq. 8.1)

Com os valores obtidos para v_e foi possível calcular a massa molar média entre os nodos dos reticulamentos (M_c).

$$M_c = \rho / v_e \quad (8.8)$$

Na equação acima ρ corresponde a densidade do polímero, que pode ser obtida a partir de sua massa e volume. Para os hidrogéis o volume foi determinado a partir das medidas de espessura e diâmetro.

Outro parâmetro calculado, foi o parâmetro de interação polímero-solvente (χ) de acordo com a equação abaixo:

$$\ln(1-\phi_2) + \phi_2 + \chi \phi_2^2 + v_e V_1 (\phi_2^{1/3} - 2\phi_2 f^{-1}) = 0 \quad (8.9)$$

Sendo: f a funcionalidade do reticulante (EGDMA=4)

V_1 o volume molar da água a uma determinada temperatura ($\text{dm}^3 \text{mol}^{-1}$), determinado pela expressão:

$$V_1 = 10^{-3} [18,05 + 3,6 \times 10^{-3} (T - 298)] \quad (8.10)$$

Os valores dos parâmetros de rede E, G, v_e , χ e M_c determinados para todos os hidrogéis estudados em diferentes temperaturas (22 a 37 °C), são mostrados nas Tabelas 9 a 12 .

Tabela 9 : Parâmetros de rede, a 22 °C, dos hidrogéis de PHEMA e P(HEMA-co-MMI).

Hidrogel HEMA/MMI	%EGDM	E KN m ⁻²	G KN m ⁻²	ν_e (10 ⁻³) mol dm ⁻³	χ	M_c Kg mol ⁻¹
100 / 0 ^a	0,0	10,38	3,33	1,16	0,90	1040
100 / 0 ^a	0,5	7,45	2,32	0,81	0,90	1463
100 / 0 ^a	0,75	6,39	1,18	0,67	0,96	1889
100 / 0 ^a	1,0	6,34	1,83	0,64	0,95	2067
100 / 0 ^a	1,5	5,81	1,65	0,59	0,96	2084
100 / 90 ^a	1,0	1,85	0,46	0,19	0,89	6704
100 / 90 ^b	1,0	1,72	0,51	0,17	0,83	7424

Tabela 10 : Parâmetros de rede, a 27 °C, dos hidrogéis de PHEMA e P(HEMA-co-MMI)

Hidrogel HEMA/MMI	%EGDM	E KN m ⁻²	G KN m ⁻²	ν_e (10 ⁻³) mol dm ⁻³	χ	M_c Kg mol ⁻¹
100 / 0 ^a	0,0	8,16	2,62	0,88	0,89	1323
100 / 0 ^a	0,5	5,79	1,73	0,59	0,90	1946
100 / 0 ^a	0,75	5,28	1,58	0,55	0,94	2241
100 / 0 ^a	1,0	5,11	1,57	0,54	0,93	2160
100 / 0 ^a	1,5	5,81	1,65	0,40	0,94	2788
100 / 90 ^a	1,0	2,49	0,61	0,21	0,90	6076
100 / 90 ^b	1,0	2,44	0,59	0,20	0,84	6586

a = Polimerização em massa

b = Polimerização em solução

Tabela 11 : Parâmetros de rede, a 32 °C, dos hidrogéis de PHEMA e P(HEMA-co-MMI).

Hidrogel HEMA/MMI	%EGDM	E KN m ⁻²	G KN m ⁻²	ν_e (10 ⁻³) mol dm ⁻³	χ	M_c Kg mol ⁻¹
100/0 ^a	0,0	6,23	1,85	0,61	0,86	2063
100/0 ^a	0,5	3,99	1,17	0,38	0,85	3148
100/0 ^a	0,75	3,27	0,99	0,33	0,92	3950
100/0 ^a	1,0	3,31	0,90	0,30	0,92	4139
100/0 ^a	1,5	2,87	0,79	0,27	0,92	4729
100/90 ^a	1,0	3,16	0,88	0,30	0,93	4266
100/90 ^b	1,0	3,21	1,03	0,34	0,85	3986

Tabela 12 : Parâmetros de rede, a 37 °C, dos hidrogéis de PHEMA e P(HEMA-co-MMI)

Hidrogel HEMA/MMI	%EGDM	E KN m ⁻²	G KN m ⁻²	ν_e (10 ⁻³) mol dm ⁻³	χ	M_c Kg mol ⁻¹
100/0 ^a	0,0	4,00	1,15	0,37	0,84	3348
100/0 ^a	0,5	2,97	0,79	0,25	0,84	5122
100/0 ^a	0,75	2,68	0,77	0,26	0,90	4859
100/0 ^a	1,0	2,08	0,52	0,17	0,88	7409
100/0 ^a	1,5	1,81	0,49	0,16	0,90	7445
100/90 ^a	1,0	4,51	1,29	0,44	0,99	2862
100/90 ^b	1,0	4,46	1,34	0,43	0,85	2912

a = Polimerização em massa

b = Polimerização em solução

Os dados mostram que para os hidrogéis de PHEMA o módulo de Young e a densidade de reticulação efetiva diminuem com o aumento da temperatura. Sendo que em consequência a massa molecular de reticulação aumentou. Esta variação no módulo em função da temperatura esta associada ao decréscimo de ϕ_2 . Baixos valores para os módulos também foram encontrados para a poli(N-vinil-2-pirrolidona),³³ sendo justificados como consequência do seu elevado conteúdo de água, cerca de 95 %, e da presença de grupos metilenos. Para os hidrogéis estudados no presente trabalho a primeira justificativa não é válida, pois tal conteúdo não ultrapassou 40 % e portanto não pode ser atribuído a um elevado grau de intumescimento. A presença de grupos metilenos parece ser a explicação mais provável, pois estes aumentam a distância entre os pontos de reticulação e com isso podem aumentar a flexibilidade das cadeias poliméricas.

Os valores encontrados para o parâmetro de interação χ , neste trabalho, são relativamente próximos, aos obtidos por Davis e colaboradores¹⁰⁷ para o PHEMA intumescido a 21 °C em 100 % de água e na mistura 85/15 de água/1,4-dioxano, cujo os valores foram 0,83 e 0,70 respectivamente.

O fato do hidrogel não contendo reticulante intumescer e apresentar parâmetros de rede comparáveis `aqueles que contém EGDMA, pode ser justificado por uma forma de reticulação induzida na ausência de reticulante, a chamada auto-reticulação, que normalmente é ocasionada por variação de pH ou efeitos de temperatura. Entretanto a existência de grupos hidroxilas e carbonilas no PHEMA induzem a formação de ligações de hidrogênio. As ligações de hidrogênio antes de serem rompidas pela força osmótica, atuam como reticulante as quais geram força elástica para o balanço da força osmótica.

Ainda com relação aos dados tabelados observou-se que o método de polimerização praticamente não afetou os parâmetros de rede dos hidrogéis dos copolímeros. Ainda foi observado que estes copolímeros apresentam um efeito

reverso com a temperatura quando comparados com os hidrogéis de PHEMA. Comportamento semelhante foi apresentado por Huglin e Rego¹⁰¹, no qual foi analisada a influência da temperatura nas propriedades mecânicas de hidrogéis de sulfobetaina. Surpreendentemente neste caso tanto E quanto ν_e aumentaram com a temperatura, apesar do conteúdo de água no hidrogel (% W = 35 - 46) ter diminuído com a temperatura.

Os valores da densidade de reticulação efetivo, ν_e , sugerem que : (i) a reticulação foi ineficiente; (ii) a água eleva o valor de ν_e . Esta última consideração pode ser devido a formação de ligações de hidrogênio entre os grupos OH, nas unidades monoméricas vizinhas, e a água. A ineficiência da reticulação pode ser atribuída a um elevado grau de heterogeneidade nestas redes poliméricas, evidenciada experimentalmente pelos baixos valores de densidade de reticulação efetiva.

9- Conclusão

Tendo em vista que a transparência é uma qualidade importante para um hidrogel, embora não indispensável, podemos assegurar que tanto os hidrogéis de PHEMA como os do P(HEMA-co-MMI) mostraram-se transparentes, em todas as proporções de EGDMA utilizadas.

Todos os hidrogéis de PHEMA e P(HEMA-co-MMI) estudados apresentaram um comportamento comum para o intumescimento, ou seja, esse aumentou mais rapidamente nos primeiros momentos e diminuiu à medida que se aproximava do estado de equilíbrio.

Os dados da cinética de intumescimento para os hidrogéis estudados apresentam uma variação muito pequena com o conteúdo de agente reticulante, dentro da faixa utilizada de 0,5 - 1,5 % de EGDMA. Um pequeno aumento do conteúdo de água em equilíbrio foi observado também com o aumento da temperatura. Em todos os casos estudados observou-se que ao diminuir a temperatura do meio ocorre uma diminuição na constante de velocidade, k . Igualmente verificou-se variação nas constantes k em função do conteúdo de EGDMA, embora esta diminuição não tenha sido acentuada. De acordo com estudos anteriores, acredita-se que os hidrogéis de PHEMA e P(HEMA-co-MMI) apresentam um mecanismo de transporte de água através de poros, justificando a pequena influência do EGDMA para baixas concentrações.

Para todos os sistemas estudados foi observado que ao aumentar a temperatura é facilitada a liberação da fenobarbitona para o meio, refletindo no aumento dos coeficientes de difusão (D_i). Para uma determinada temperatura foi possível observar que o aumento do reticulante gerou uma diminuição no coeficiente de difusão do fármaco, o que implica que um aumento da porcentagem de EGDMA no hidrogel torna mais lento o processo de difusão da droga. Esta variação no entanto é relativamente pequena, para o intervalo considerado de concentração de agente reticulante. Os resultados mostraram que

o método de polimerização não afetou os parâmetros cinéticos da liberação do fármaco. Entretanto a presença do comonômero acelerou o processo de difusão da fenobarbitona para o meio, indicando que a afinidade deste hidrogel pelo fármaco diminuiu.

A partir das medidas mecânicas foi observado para os hidrogéis de PHEMA diminuição do módulo de Young (E) e da densidade de reticulação efetiva (ν_e) com o aumento da temperatura e da concentração do agente reticulante, logo, aumento na massa molecular de reticulação. Na faixa de concentração de EGDMA estudada (0,5 a 1,5%), no entanto, a influência do reticulante não foi significativa para uma mesma temperatura. Este comportamento coincide com outros casos, discutidos anteriormente, em que a influência do EGDMA só foi observada para conteúdos superiores a 2,5 %. Entretanto para os copolímeros [P(HEMA-co-MMI)] o comportamento das propriedades mecânicas em função da temperatura foi reverso ao verificado para o PHEMA. Este efeito da temperatura nos parâmetros de rede já foi observado anteriormente em outros sistemas de hidrogéis na literatura.

10- Referências Bibliográficas

- 1 Pedley, G., Skelley, P.J. & Tighe, B.J., *Brit. Polym. J.*, V12, p.99, 1980. Apud referência 9
- 2 Ross-Murphy, S.B. & Mc. Evoy, H. *Polym. J.*, V18, p.2, 1986. Apud referência 9
- 3 Alen, P.E.M., Mehra, T., Hansen, C. & Chin, Y.C. *Cancer Res.*, V52, p. 2431, 1991.
- 4 Kudela, V.; *Encyclop. Polym. Sci & Technol.* 2^a ed., V7, p.783, 1987.
- 5 Wichterle, O. & Lím, D. Hydrophilic gel for biological use. *Nature*, V185, p.117-118, 1960.
- 6 Blanco, M.D., Rego, J.M. & Huglin, M.B. Drug release, with simultaneous dimensional changes from a new copolymeric hidrogel. *Polymer*, V35, N16, p.3487-3491, 1994.
- 7 Shenoy, V. & Rosenblatt, J. Diffusion of macromolecules in collagen and hyaluronic acid, rigid-rod-flexible polymer composite matrices. *Macromolecules*, V28, N26, p.8751- 8758, 1995.
- 8 Al-Issa, M.A., Davis, T.P., Huglin, M.B., Yahya, I.B. & Yip, D.C.F. Copolymerisation of 2-hydroxyethyl methacrylate with sitoxanyl monomers. *Eur. Polym. J.*, V20, N10, p.947- 950, 1984.
- 9 González, N., Vellido, I., Blanco, M.D., Trigo, R.M. & Treijon, J.M. Hidrogeles: síntesis propiedades y aplicaciones. *Rev. Iberoamericano de Polímeros*, V1, N1, p.79-92, 1992.
- 10 Al-Issa, M.A., Davis, T.P., Huglin, M.B., et. al. Observation on the swelling behaviour of copolymeric hydrogels containing N-vinyl-2-pyrrolidone. *Makromol Chem.*, V191, p.321-330, 1990.
- 11 Katime, I., Velada, J.L., Novoa, R.; et. al. Swelling kinetics of poly (acrylamide)/ poly(mono-n-alkyl itaconates hydrogels. *Polymer international*, V40, p.1-6, 1996.

- 12 Huglin, M.B. & Zakaria, M.B. Swelling properties of copolymeric *J. of Applied Polymer Sci.*, V31, p.457-475, 1986.
- 13 Vadillo, I. & Katime, I. *Tesis de Licenciatura*, Facultad de Ciencias, UPV, Campus de Lejona, 1992.
- 14 Gregonis, D.E.; M.Ch. Chwen & Andrade, J.D. Hydrogels for medical and related application. Ed. by Andrade, J.D., *ACS Symposium Series*, V31, p.88, 1976.
- 15 Leanirith-Yean, L., Bunel, C. & Varion, J. P. *Makromol. Chem.*, V191, p.1119, 1990. Apud referência 6
- 16 Huglin, M.B. & Rego, J.M. Study of polymer blends on poly(vinylpyridines) and acidic polymers, *Polymer*, V31, p.1269-1276, 1990.
- 17 Korsmeyer, R. W. & Peppas, N.A. *J. Controlled Release*, V1, p.89, 1984. Apud referência 6
- 18 Russel, G.A., Gregonis, D.E., Devisser, A.A. & Andrade, J.D. Hydrogels for medical and related application, Ed. by Andrade, J.D., *ACS Symposium Series*, V31, p.139, 1976.
- 19 Nagaoka, S. Mechanical Properties of Composite Hydrogels. *Polym. J.*, V21, N10, p.847-850, 1989.
- 20 Román, S.J. & Levenfeld, B. Polymers with pharmacological activity. Microstructure and stereochemistry of hydrophilic copolymers prepared from 4-(2-methacryloyloxy ethyloxy) acetanilide and 2-hydroxyethyl methacrylate. *Macromolecules*, V24, p.6083-6088, 1991.
- 21 Mark, H.F. et al *Encyclopedia of Polymer Science and Engineering*, 2ed, Jonh Wiley and Sons, New York V4, p.169, 1987.
- 22 Miller, R., Treppo, S., Voigt, A., et. al. Contact angle kinetics of human albumin solutions of solid surfaces. *Colloids and surfaces*, V69, p.203-208, 1993.
- 23 Demarkette, N.R.; Kamal, M.R. & Lai Fook, R.A. Influência da temperatura e do

peso molecular sobre a tensão interfacial entre polipropileno poliestireno- estudos experimentais e teóricos. *Polímero*, N3, p.38-43, 1996,

- 24 Baker, D.A., Corkhill, P.H., Skelly, P.J. et .al. Synthetic hydrogels: 2-copolymers of carboxyl lactam and amide containing monomer structure/ property relationships. *J. Polymer*, V29, p.691-700, 1988.
- 25 Sedev, R.N.; Pretov, J.G. & Neumann, A.W. Effect of Swelling of a polymer surface on advancing and receding contact angles. *Journal of Colloid & Interf. Sei.*, V180, N1, p.36-42, 1996.
- 26 Mark, H.F. et al. *Encyclopedia of Polymer Science and Enginnering* 2ed, New York: J. Wiley, V4, p.170-171, 1987.
- 27 Wicherte, O. *Encyclopedia Polymer Sci & Technol.* 1º Ed., V15, p.273, 1971.
- 28 Huglin, M.B. & Zakaria, M.B. Observation on the homogeneity of crosslinke copolymers prepared by gamma irradiation. *Polymer*, V25, p.797-802, 1984.
- 29 Tighe, B.R. *Brit. Polym. J.*, V18, p.8, 1986.
- 30 Mackintosh, F.C.; Kas, J.; & Janmey, P.A. Elasticity of semiflexible biopolymer networks. *Physical Review Letters*, V75, N24, p.4425-4428, 1995.
- 31 Davis, T.P. & Huglin, M.B. Effect of crosslinker on properties of copolymeric N-vinyl-2-pyrrolidone /methyl methacrylate hydrogels and organogels. *Makromol. Chem.*, V191, p. 331-343, 1990.
- 32 Dumitriu , S. & Dumitriu,M. *Polym. Biomater.* Ed. Dumitriu, S. Dekker: New York Review with 822 refs., p.435-724, 1994.
- 33 Davis, T.P. Huglin, M.B. & Yip, D.C.F. Properties of poly(N-vinyl-2-pyrrolidone) hydrogels crosslinked with ethyleneglycol dimethacrylate. *Polymer*, V29, p.701-706, 1988.
- 34 Güven, O. & Sen, M. Preparation and characterization of poly(n-vinyl 2-pyrrolidone) hydrogels. *Polymer*, V32, p.2491-2495, 1991.

- 35 Smetana, K. Sult, J. & Krcova, Z. *Exp. Mol. Pathol.*, V47, p.271, 1987.
- 36 Zubiaga Arturo Horta , *Macromoleculas*, Unidade Didactica III, 1ed, Madrid:GATAFE, 1994, V2 p.353 .
- 37 Jeyanthi, R. & Rao, K.P. *In vivo* compatibility of collagen poly(hydroxyethyl methacrylate), *Biomaterials*, V11, p.238-243, 1990.
- 38 Gatenholm, P.; Michalek, J. & Vacik, J. Synthesis and characterization of highly Wettable hydrogel coatings for immobilization of marine bacteria. *Macromolecular Symposia*, V109, p.127- 133, 1996.
- 39 Moens, J. & Smets, G. *J. Polymer Sci.*, V 23, p.931, 1957.
- 40 Nagase, K. & Sakaguchi, K. Alkaline hydrolysis of polyacrylamide. *J. Polym. Sci.* A3, p.2475-2482, 1965.
- 41 Kopecek, J., Springl, L., Bazilova, H. et. al. *J. Biomed. Mater. Res.*, V7, p.111, 1993.
- 42 Novoa, R.; Díaz de Apodaca, E.; Katime, I.; Barcellos, I.O. et. al. Propiedades mecanodinámicas de hidrogeles poliméricos. *Libro de Resúmenes del V Congreso Nacional de Propiedades Mecánicas de Sólidos*, p. 564-569, 1996, Barcelona .
- 43 Jenkins, L.B., Kredel, F.E. & Mc. Cord, W.M. *Archives of Surgery*, V72, p.612, 1956.
- 44 Mohn, G. *Acta Histochem.* V9, p.76, 1960.
- 45 Luttinger, M. & Cooper, G.W. *J. Biomed. Mater. Res.*, V1, p.67, 1967.
- 46 Davis, B.K. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, USA, V71, p.3120, 1974.
- 47 Liu, Y., Huglin, M.R., Mao, R.S. et. al. Characteristics of copolymerizations involving dimethylacrylamide e swelling behaviour of the copolymers in water. *Polymer*, V37, N22, p.5069- 5075, 1996.

- 48 Merrill, E.W., Solzman, E.W., Wong, P.S.L. et al. *ACS Polymer Preprints*, V13 N1, p.511, 1972.
- 49 Tamai, Y. Tanaka, H. & Nakanish, K. Molecular dynamics study of polymer-water interaction in hydrogels 1-hydrogen bonfd structure. *Macromolecules*, V29, p.6750-6760, 1996.
- 50 Refojo, M.F. & Yasuda, H. *J. Appl. Polym. Sci.*, V9, p.24, 1965.
- 51 Wichterle, O. &Limm, D. *US Patent* 3220960, 1965.
- 52 da Silva, M. A., Gil, M.H., Lapa, E. et al. Photosensitized grafting of acrylamide and hydroxyethyl methacrylate on to cellulose. *J. Appl. Polym. Sci.* , V34, p.871-880, 1987.
- 53 Egboh, S.H.O. Free radical grafting of some hydrophilic monomers on to insaturated segmented polyurethanes a kinetioc study. *Angew. Makromol. Chem.*, V156, p.151-162, 1988.
- 54 Yue-e, F.O.,Tiany, W., Wenfengy, W. et al. Kinetics of radiation-induced graft copolymerization of 2-hydroxyethylmethacrylate on to polyethylene membranes. *J. Appl. Polym. Sci.*, V38, p.821-828, 1989.
- 55 Chu, Y., Varanasi, P.P., Mcglad, M.J. et al. pH induced Swelling Kinectics of polyelectrolytic hydrogels. *J. Appl. Polym. Sci.*, V58, N12, 2161-2176, 1995.
- 56 Cifkova, I., Brynda, E., Mandys, V. et al. Irritation effects of residual productos derived from P(HEMA) gels II. Compounds extracted from hydrogels. *Biomaterials*, V9, p.372, 1988.
- 57 Montheard, J.P. Chatzopoulo, M. & Chappard, D. 2-hydroxyethyl methacrylate (HEMA) chemical properties and applications in biomedical fields. *Rev. Macromol. Chem. Phys.*, p.1-34, C32 (1) , 1992.
- 58 Okano, T. Uruno, M. Sugiyama, N. et al. Supression of platelet activity on microdomain surfaces of 2-hydroxiethyl methacrylate-polyether block copolymers. *J. Biomed. Mater. Res.*, V20, p.1035-1047, 1986.

- 59 Jayakrishnan, A. & Thanov, B.C. *J. Biomed. Mater. Res.*, V24, p.913, 1990.
- 60 Vyavahare, N.R. Kulkarni, M.G. & Mashelkas, R.A. Matrix systems for zero order release: facile erosion of crosslinked hydrogels. *Polymer*, V33, p.593-599, 1992.
- 61 Sieminska, L. & Zerda, T.W. Diffusion of steroids from sol-gel glass. *J. Phys. Chem.*, V100, N11, 4591- 4597, 1996.
- 62 Civiale, C. Ritschel, A. Shiu, G.K. et al. *In vivo - In vitro* . Correlation of salbutamol release from a controlled osmotic pump delivery system. *Meth. Find Expe. Clin. Pharmacol.*, V13,N7, p.491, 1991.
- 63 Jane, P.F. Chang, L.L. & Guo, J.H. Effects of polyacrylic polymers on the degradation of insulin and peptide drugs by chymotrypsin on trypsin. *J. Pharm. Pharmacol.*, V48, N1, p.17-21, 1996.
- 64 Samshenko ,Yu M. & Ulberg, Z.R. Specific Interaction of polyelectrolyte hidrogels with antiglaucoma medicine. *Colloid J.*, V58, N2, p.230-233, 1996.
- 65 Long, D.M. & Folkman, M.J. *U.S. Patent* N° 3279,996 1966.
- 66 Crank, J. *The Mathematics of Diffusion*, Clarendo Press, Oxford, 1975
- 67 Anderson, J.M. Koinrs, T. Nelson, T. et al. Hydrogels for Medical and Related Application. Ed by Andrade, J.D., *ACS Symposium series*, V31, p.167, 1976,
- 68 Urquhart, *J. Proc. Natl. Acad. Sci.*, Inst. Med. Conf. Pharmaceuticals for Developing Countries, 1979.
- 69 Langer, R. & Peppas, N.A. Chemical and physical structure of polymers as carries for controlled release of bioative agents. *J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. c Chem. Phys.*, V23, p.61-126, 1983,
- 70 Fassihi, A.R. & Parker, M.S. *Drug Develop. & Indust. Phamacy*, V12, N11, p.1649, 1986,
- 71 Korsmeyer, R. W. & Peppas, N.A. Macromolecular and modeling aspects of

swelling-controlled. *Controlled Release Delivery Systems* 1 ed, New York, Ed by Roseman, T.J. and Mansdorf, S.Z. 1983, cap.4 p.77-89.

- 72 Mill, T. & Mabey, W. *The Handbook of Environmental Chemistry* 2 Part D. Reaction and Processes. Ed by Hutzinger. Springer-Verlag, Berlin, 1985.
- 73 Deurloo, M.J.M. Bohlken, S. Kop, W. et al. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, V27, p.135, 1990.
- 74 Sherwood, J.K. Zeitlin, L. Whaley, K. J. et al. Controlled release of antibodies for long-term topical passive immunoprotection of female mice against genital herpes. *Nat. Biotechnol.*, V14, N4, 468-471, 1996.
- 75 Heyrman, T.P. McDermott, M.L. Ubele, J.M. et al. *J. Cataract. Prefact. Surg.*, V15, p.169, 1989, Apud referência 9.
- 76 Bae, Y.H. Okano, T. & Kim, S.W. *J. Controlled Release*, V9, p.271, 1989. Apud referência 9.
- 77 Morimoto, K. Nagayasu, A. Fukunoki, S. et al. *Pharm. Res.*, V6, p.338, 1989. Apud referência 9.
- 78 Gander, B. Gurny, R. Doelker, E. et al. *Pharm. Res.* V6, p.578, 1989. Apud referência 9.
- 79 Balin, H. Halpern, B.D. Davis, R.H. et al. *J. Reprod. Med.*, V13, p.208, 1974. Apud referência 9.
- 80 Lapidus, H. & Lordi, N.G. *J. Pharm. Sci.*, V57, p.1292, 1968. Apud referência 9.
- 81 Kiremitci, M. Denizli, A. Oncu, A. et al. *Life Support Syst.*, V4, p.405, 1986. Apud referência 9.
- 82 Yoshida, M. Asano, M. Kaetsu, I. et al. *Biomaterials*, V4, p.33, 1983. Apud referência 9.
- 83 Lee, E. Kim, S. Cardinal, J. et al. *J. Membr. Sci*, V7, p.293, 1980, Apud referência 9.

- 84 Kaetsu, I. Yoshida, M. Asano, M. et. al. *J. Controlled Release*, V6, p.249, 1987.
Apud referência 9 .
- 85 Afrassiab, A. Hoffman, A.S. & Cadwell, L. *J.Membr. Sci*, V33, p.191, 1987.
Apud referência 9.
- 86 Abrahams, R.A. & Ronel, S.H. *J. Biomed. Mater. Res.*, V9, p.355, 1975. Apud
referência 9.
- 87 Kou, J.H. Amidon, G.L. & Lee, P.I. *Pharm. Res.*, V5, p.592, 1988. Apud
referência 9.
- 88 Song, S.Z. Cardinal, J.R. Kim, S. H. et al. *Pharm. Sci.*, V70, p.216, 1981. Apud
referência 9.
- 89 Hosaka, S. Osawa, H. & Tanzawa, H. J. *Appl. Polym. Sci.*, V23, p.2089, 1979.
Apud referência 9 .
- 90 Levenfeld, B. San Ramón, J. Bunel, C. et al. Hydrolytical behaviour of
polymethacrylic hydrogels bearing paracetamol side groups. *Makromol.
Chem.*, V192, p.793-803, 1991.
- 91 Schott, H. Kinetics of swelling of Polymers and their gels. *J. Pharm. Sci*, V81,
N5, p.467-470, 1992.
- 92 Saettone, M.F. Giannaccini, G. Marchesini, G. et al. *Polymers in Medicine*, V32,
p.409, 1985.
- 93 Sastre, R. & Mateo, J.L. Materiales polim'éricos en medicina. Aplicaciones de los
polímeros en oftalmología. *Rev. Plast. Moder*, N.379, p.77, 1988.
- 94 Kaetsu, I. Kumakura, M. & yoshida, M Enzyme immobilization by radiation-
induced polymerization of 2-hidroxyethyl methacrylate at low temperature.
Biotechnol. Bioeng., V21, p.847, 1979.
- 95 Kumakura, M. & Kaetsu, I. Effect of the polymer matrix on the immobilization of
lipase by radiation polymerization. *Polymer Bull.* V8, p.75, 1982.

- 96 Arica, I. & Hasirci, V.N. Immobilization of glucose oxidase in poly(2-hydroxyethyl methacrylate) membranes. *Biomaterials*, V8, p.489, 1987.
- 97 Katime, I. MODOZ, A. & Velada, J.L. Kinetics of bulk polymerization of itaconic acid derivatives. Parte 1 monophenyl, monobenzyl and mono-2-phenyl ethyl itaconate. *Thermochimica Acta*, V189, p.25-35, 1991.
- 98 *Catalogo de Especialidades Farmaceuticas*, p.1144, 1995, España.
- 99 Davis, T.P. & Huglin, M.B. Studies on copolymeric hydrogels of N-vinyl-2-pyrrolidone with 2-hydroxyethyl methacrylate. *Macromolecules*, V18, p.2179-2184, 1985.
- 100 Liu, Y. & Huglin, M.B. Observation by DSC on bound water structure in some physically crosslinked hydrogels. *Polym. Intern.* V37, p. 53-67, 1995.
- 101 Huglin, M.B. & Rego, J.M. Influence of temperature on swelling and mechanical properties of a sulphobetaine hydrogel. *Polymer*, V32, N18, p. 3354-3358, 1991.
- 102 Robinson, T. D. *Photogr. Sci. Eng.*, V8, p. 220-224, 1964. Apud referencia 91
- 103 Chen, R. Y. S. Diffusion coefficients and swelling behavior of crosslinked poly(2-hydroxyethyl methacrylate). *Polym. Prepr.* V15, p. 387-394, 1974.
- 104 Olga Garcia Ballesteros, *Tesis Doctoral*, Depto. de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, España, 1993.
- 105 Trigo, R.M. Blanco, M.D. Huerta, P. et al. L-ascorbic acid release from PHEMA hydrogels. *Polym. Bull.*, V37, p.577, 1993.
- 106 Graham, N.B. & Mc Neil, M.E Hydrogels for controlled drug delivery. *Biomaterials*, V5, p.27-36, 1984.
- 107 Davis, T.P. & Huglin, M.B. Some mechanical properties of poly(2-hydroxyethyl methacrylate) gel swollen in water/1,4-dioxane mixtures. *Makromol Chem. Rapid. Commun.* V9, p.39-43, 1988.

11- Conclusão Geral

As técnicas de análises calorimétricas, medidas de densidade e microscopia óptica, indicaram a miscibilidade entre os biopolímeros PET-co-DEGT e PEO quando o conteúdo de PEO variou de 5% a 25% em massa. Estas blendas nessa faixa de composição, foram testadas em organismo vivo, através de implantes, em camundongos BALB/c. Os ensaios imunológicos *in vitro* e *in vivo* realizados mostraram a biocompatibilidade destes materiais poliméricos. As aplicabilidades propostas para este tipo de material na área biomédica podem ser promissoras.

Ainda com interesse nas aplicações de polímeros sintéticos na área biomédica, foi realizado um estudo com os hidrogéis dos biopolímeros PHEMA e P(HEMA-co-MMI). Os resultados sugerem que este tipo de sistema de liberação especializado com barbitúricos representariam um meio para que estas substâncias possam ser liberadas em seu sítio de ação de forma efetiva e segura. Uma ação terapêutica fixa e contínua com um padrão predeterminado durante um período de tempo definido é importante, podendo evitar efeitos colaterais, quando o controle da dosagem é fundamental. Portanto a obtenção de hidrogéis que permitam um adequado controle da liberação deste tipo de composto pode ser de grande interesse do ponto de vista da otimização dos mesmos para uma posterior utilização em sistemas *in vivo*. Entretanto cabe salientar que os dados obtidos mostraram que esses hidrogéis apresentam uma parcial afinidade pela fenobarbitona, pois apenas 25 % deste fármaco foi incorporado nos hidrogéis durante o processo de carga. Portanto o uso de fenobarbitona em hidrogéis de PHEMA e P(HEMA-co-MMI) resultaria em uma perda de 75% deste fármaco, ainda que os resultados da cinética de liberação tenham sido favoráveis.