

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
ESCOLA DE ENGENHARIA
DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA QUÍMICA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE HIDROGÉIS DE
POLI[(N-ISOPROPILACRILAMIDA)-CO-(ÁCIDO
METACRÍLICO)] E SUA APLICAÇÃO COMO SISTEMAS
DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE MEDICAMENTOS

ALUNO: FÁBIO PEIXOTO SILVA

ORIENTADOR: PROF. DR. RICARDO GERALDO DE SOUSA

2006

FÁBIO PEIXOTO SILVA

SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE HIDROGÉIS DE
POLI[(*N*-ISOPROPILACRILAMIDA)-CO-(ÁCIDO
METACRÍLICO)] E SUA APLICAÇÃO COMO SISTEMAS
DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE MEDICAMENTOS

Dissertação de mestrado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Engenharia
Química – UFMG como requisito para
obtenção de grau de Mestre em Engenharia
Química.

ORIENTADOR: PROF. DR. RICARDO GERALDO DE SOUSA

BELO HORIZONTE – MG, JULHO DE 2006

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA QUÍMICA

SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE HIDROGÉIS DE POLI[(N-
ISOPROPILACRILAMIDA)-CO-(ÁCIDO METACRÍLICO)] E SUA
APLICAÇÃO COMO SISTEMAS DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE
MEDICAMENTOS

AUTOR: FÁBIO PEIXOTO SILVA

ORIENTADOR: PROF. DR. RICARDO GERALDO DE SOUSA

Dissertação de mestrado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Engenharia
Química – UFMG como requisito para
obtenção de grau de Mestre em Engenharia
Química.

BELO HORIZONTE – MG, 2006

AGRADECIMENTOS

Aos meu pais, Guilherme de Freitas Silva e Idenice Peixoto de Freitas Silva, e à Vó Dita que sempre acreditaram e apoiaram minhas decisões.

Ao meu irmão Rogério e à Eduarda por todos os conselhos e apoio oferecidos na minha formação profissional.

À minha namorada, Juliana Miranda de Abreu, que esteve ao meu lado em todos os momentos, sempre me inspirou para lutar pelos meus objetivos e cuja solidariedade e apoio foram muito importantes na minha formação e desenvolvimento profissional e pessoal.

Aos meus Tios, Tias e Primos pela força e incentivo que me permitiram chegar até aqui.

A todos os professores do Departamento de Engenharia Química da UFMG, em particular aos Professores Ricardo Geraldo de Sousa, Roberto Fernando de Souza Freitas e Professoras Maria Elisa Scarpelli Ribeiro e Silva e Adriane Salum que de forma direta e indireta me fizeram crescer muito como pessoa e contribuíram para o desenvolvimento deste trabalho.

A todos os amigos e colegas do Departamento de Engenharia Química em especial aos que fazem parte ou que já passaram pelo Laboratório de Ciência e tecnologia de Polímeros pelos vários momentos agradáveis e divertidos. Às alunas de Iniciação Científica Izabela e Jordana pela contribuição na realização deste trabalho.

Ao Departamento de Engenharia Química da UFMG, onde este trabalho foi desenvolvido. Ao Professor Rochel Monteiro Lago, do Departamento de Química da UFMG pela realização da análise elementar.

Aos órgãos de fomento a pesquisa CAPES, pela bolsa de mestrado, e FAPEMIG pelo apoio financeiro ao projeto de pesquisa.

A todos que de alguma forma ajudaram na realização deste trabalho.

RESUMO

Nesse trabalho é detalhada a metodologia para a síntese dos géis Poli(*N*-isopropilacrilamida) - P(*N*-iPAAm), Poli(ácido metacrílico) - P(MAA) e seus copolímeros Poli[(*N*-isopropilacrilamida)-co-(ácido metacrílico)] - P[(*N*-iPAAm)-co-(MAA)], com composições variadas de *N*-iPAAm, bem como a metodologia para caracterização desses géis. Na caracterização térmica utilizou-se dois módulos do equipamento de análise térmica (Calorimetria Exploratória Diferencial - DSC e Termogravimetria - TG) e determinou-se o grau de expansão mássico (GEM) em cinco meios diferentes, sendo eles: água Milli-Q (pH 7,0); solução tampão fosfato (pH 7,4); solução de insulina em tampão fosfato (pH 7,4); solução de atenolol (pH 10,3) e solução gástrica simulada (SGS, pH 1,2). A análise em DSC permitiu verificar as temperaturas de transição vítrea (T_g) e de transição de fases (T_f) dos géis e a estabilidade térmica dos mesmos por meio da temperatura de degradação (T_d) da cadeia polimérica. Pelos resultados obtidos, pôde-se verificar que a estabilidade térmica dos polímeros é reduzida com o aumento na quantidade de MAA na estrutura polimérica e que a maior T_d encontrada (410°C) foi para o P(*N*-iPAAm), que possui apenas um estágio de degradação. Os demais géis apresentaram duas etapas de degradação. A primeira entre 200 e 260°C e a segunda entre 300 e 390°C. A análise da TG confirma os resultados do DSC e mostra que quanto menor a quantidade de *N*-iPAAm nos polímeros maior é a perda de massa entre as temperaturas de 50 e 260°C. A composição de MAA na cadeia polimérica também afetou a T_g dos géis, que teve seu valor aumentado para o gel com 85% de *N*-iPAAm ($T_g=160^\circ\text{C}$) quando comparado com o gel P(*N*-iPAAm) ($T_g=135^\circ\text{C}$). Para os demais géis não foi possível determinar a T_g dentro da metodologia e condições adotadas. Já na transição de fases, a presença do monômero ácido metacrílico propiciou uma transição de fases de forma contínua ou de segunda ordem para os géis com 85%, 70% e 50% de *N*-iPAAm, em contraste com a transição descontínua ou de primeira ordem, característica do gel P(*N*-iPAAm). Os outros géis não apresentaram transição de fases. Esse último resultado foi obtido pelos testes de DSC e pela curva do grau de expansão volumétrico (GEV) dos géis estudados em função da temperatura. Quanto ao grau de expansão mássico, os géis P(*N*-iPAAm) e P(MAA) tiveram os menores valores do GEM para todas as soluções, exceto para o SGS, onde tiveram um dos três maiores valores para essa propriedade. Nas demais soluções os géis enriquecidos com *N*-iPAAm obtiveram os maiores valores de GEM, sendo esses valores fortemente influenciados pelo pH e pela composição dessas soluções. Para verificar o potencial desses géis como mecanismos de liberação de drogas, foram escolhidos a insulina e o atenolol como drogas modelo. Os testes de incorporação da insulina mostraram que

os géis sintetizados nesse trabalho não conseguiram incorporar uma quantidade significativa da droga dentro de sua estrutura. Já para o atenolol, foi observado que, de forma geral, quanto maior a quantidade de ácido metacrílico na estrutura polimérica maior a quantidade da droga incorporada e menor a quantidade do fármaco liberada. Foi estudado também o mecanismo de difusão a que os sistemas gel-atenolol se enquadram, verificando que esses géis têm a tendência de seguir o mecanismo de difusão descrito pelo Caso II, isto é, a difusão da droga através do gel para o meio é controlada pelo tempo de relaxação da cadeia polimérica, ou seja, pelo tempo que o polímero leva para expandir permitindo a difusão rápida do soluto para o meio.

ABSTRACT

In this work, poly(*N*-isopropylacrylamide) – P(*N*-iPAAm) -, poly[(*N*-isopropylacrylamide)-co-(methacrylic acid)] – P[(*N*-iPAAm)-co-(MAA)] - and poly(methacrylic acid) – P(MAA) - gels were synthesized and characterized through thermal analysis, swelling degree (GEM) in five different mediums and elemental analyses. DSC was used to determine the glass transition temperatures (T_g) of P[(*N*-iPAAm)-co-(MAA)] gels, as well as to study their thermal stability, by measuring the endothermic heats and the degradation temperatures (T_d). The thermal stability of the gels was also studied by Thermogravimetric Analysis (TGA or TG), by analyzing the weight losses and the T_d 's. The degradation temperature of the P(*N*-iPAAm) gel is approximately 410°C, determined at the peak of the only thermal event; however the T_d 's for the copolymer P[(*N*-iPAAm)-co-(MAA)] gels are characterized by two thermal events, occurring between 200 - 260°C and 300 - 390°C. The first event corresponds to the degradation of part of the carboxylic groups of the MAA and the second one corresponds to the degradation of the *N*-iPAAm groups and the remainder of the MAA groups. The T_d 's decreased with increasing methacrylic acid concentration. Analysis of the weight losses obtained through the thermogravimetric experiments can be associated with the degradation of part of the MAA groups and the rest of these groups plus the *N*-iPAAm ones, respectively. The degradation temperatures are about the same observed by the DSC experiments. P(*N*-iPAAm) gel and the copolymer with 85% of the *N*-iPAAm showed a T_g of 135°C and 160°C, respectively. It was not possible to determine T_d for the other gels in the conditions used in this work. The phase transition behaviour of P[(*N*-iPAAm)-co-(MAA)] gels swelled in water was investigated through DSC and volumetric swelling degree. The gels with 85%, 70% and 50% of *N*-iPAAm showed continuum phase transition but the gels with 30%, 15% and 0% of *N*-iPAAm did not undergo phase transition. The P(*N*-iPAAm) gel exhibit a discontinue phase transition. The P(*N*-iPAAm) and P(MAA) gels showed the smallest mass swelling degree for all mediums, except for simulated gastric fluid. In the others solutions, the gels enriched with *N*-iPAAm showed the biggest values of the GEM, and these values are influenced by pH and solution composition. The loading of insulin and atenolol drugs into [P(*N*-iPAAm)], [P(MAA)] and P[(*N*-iPAAm)-co-(MAA)] gels, as well as its release behaviour have been investigated. For the drug loading, these gels have been soaked in water. The test of insulin loading showed that the gels were inapt to load this drug into their structure. In the other hand, due to the interaction between atenolol and the MAA group, enriched MAA gels present the higher drug load and smaller drug release. The diffusion mechanism of these gel-atenolol systems was studied and the mechanism described by

Case II is predominating. It means that the diffusion of the drug across the gel for the medium is controlled by relaxation time of the polymeric network, that is, by the time that the gel carry to swell permitting the fast diffusion of the solute for the medium.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	3
2.1 POLÍMEROS	3
2.2 GÉIS POLIMÉRICOS	12
2.3 ASPECTOS TERMODINÂMICOS DOS GÉIS	14
2.4 HIDROGÉIS	15
2.5 GÉISRESPONSIVOS	17
2.5.1 GÉIS TERMOSENSÍVEIS	18
2.5.2 GÉIS SENSÍVEIS AO pH	20
2.5.3 GÉIS SENSÍVEIS A LUZ	21
2.5.4 GÉIS SENSÍVEIS A MEIOS BIOQUÍMICOS	22
2.5.5 GÉIS SENSÍVEIS A OUTROS ESTÍMULOS	22
2.6 APLICAÇÕES DE POLÍMEROS E DE GÉIS POLIMÉRICOS	22
2.6.1 PROCESSO GEL	23
2.6.2 ÁREA MÉDICA	24
2.6.3 DISPOSITIVOS DE LIBERAÇÃO DE DROGAS	26
2.6.3.1 MECANISMOS CONTROLADOS POR DIFUSÃO	29
2.6.3.2 MECANISMOS CONTROLADOS PELA PENETRAÇÃO DE ÁGUA	29
2.6.3.3 MECANISMOS CONTROLADOS POR AGENTES QUÍMICOS	31
2.7 GÉIS P(N-IPAAM), P(MAA) E P[(N-IPAAM)-CO-(MAA)]	35
2.7.1 GEL POLI(N-ISOPROPILACRILAMIDA) – P(N-IPAAM)	35
2.7.2 GEL POLI(ÁCIDO METACRÍLICO) – P(MAA)	37
2.7.3 GEL POLI[(N-ISOPROPILACRILAMIDA)-CO-(ÁCIDO METACRÍLICO)] – P[(N-IPAAM)-CO-(MAA)]	39
2.8 DIABETES E DDS PARA INSULINA	40
2.8.1 DIABETES	43
2.8.2 ROTAS ALTERNATIVAS PARA ADMINISTRAÇÃO DE INSULINA	45
2.8.2.1 ROTA RETAL	46
2.8.2.2 ROTA OCULAR	46
2.8.2.3 ROTA TRANSDÉRMICA	46

2.8.2.4 ROTA INTRANASAL.....	47
2.8.2.5 ROTA PULMONAR.....	47
2.8.2.6 ROTAS ORAIS.....	47
2.8.3 SISTEMAS DE LIBERAÇÃO DE INSULINA.....	48
2.9 HIPERTENSÃO E ATENOLOL.....	50
2.10 TRANSFERÊNCIA DE MASSA.....	55
2.11 ANÁLISE TÉRMICA.....	59
2.11.1 CALORIMETRIA EXPLORATÓRIA DIFERENCIAL (DSC).....	60
2.11.2 TERMOGRAVIMETRIA (TG).....	61
3. METODOLOGIA.....	62
3.1 PURIFICAÇÃO DO MONÔMERO N-ISOPROPILACRILAMIDA.....	62
3.2 SÍNTESE DOS GÉIS P(N-IPAAM), P(MAA) E P[(N-IPAAM)-CO-(MAA)].....	63
3.3 MEDIDAS DO GRAU DE EXPANSÃO MÁSSICO E VOLUMÉTRICO.....	65
3.3.1 GRAU DE EXPANSÃO MÁSSICO (GEM).....	66
3.3.2 GRAU DE EXPANSÃO VOLUMÉTRICO (GEV).....	66
3.4. ANÁLISE TÉRMICA.....	67
3.4.1 DETERMINAÇÃO DAS TEMPERATURAS DE TRANSIÇÃO VÍTREA E DE DEGRADAÇÃO VIA DSC.....	68
3.4.2 DETERMINAÇÃO DA TEMPERATURA DE TRANSIÇÃO DE FASE VIA DSC.....	68
3.4.3 DETERMINAÇÃO DA TEMPERATURA DE DEGRADAÇÃO E ESTABILIDADE TÉRMICA VIA TG.....	68
3.5 INCORPORAÇÃO DA INSULINA E DO ATENOLOL.....	69
3.5.1 PREPARAÇÃO DA SOLUÇÃO TAMPÃO FOSFATO PH 7,4.....	70
3.5.2 PREPARAÇÃO DA SOLUÇÃO DE INSULINA PH 7,4 E DA SOLUÇÃO DE ATENOLOL.....	70
3.6 LIBERAÇÃO DA INSULINA E DO ATENOLOL.....	71
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	72
4.1 PURIFICAÇÃO DO MONÔMERO N-IPAAM.....	72
4.2 SÍNTESE DOS GÉIS P[(N-IPAAM)-CO-(MAA)], P(N-IPAAM) E P(MAA).....	73
4.3 MEDIDAS DO GRAU DE EXPANSÃO.....	75

4.3.1 GRAU DE EXPANSÃO MÁSSICO (GEM).....	75
4.3.2 GRAU DE EXPANSÃO VOLUMÉTRICO (GEV).....	80
4.4 ANÁLISE TÉRMICA.....	82
4.4.1 DETERMINAÇÃO DAS TEMPERATURAS DE TRANSIÇÃO VÍTREA E DE DEGRADAÇÃO VIA DSC.....	82
4.4.2 DETERMINAÇÃO DA TEMPERATURA DE TRANSIÇÃO DE FASE VIA DSC.....	87
4.4.3 DETERMINAÇÃO DA ESTABILIDADE TÉRMICA VIA TG.....	89
4.5 INCORPORAÇÃO E LIBERAÇÃO DO ATENOLOL.....	90
4.5.1 INCORPORAÇÃO DO ATENOLOL.....	90
4.5.2 LIBERAÇÃO DO ATENOLOL.....	95
4.6 INCORPORAÇÃO E LIBERAÇÃO DA INSULINA.....	102
5. CONCLUSÕES E SUGESTÕES.....	109
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	112
ANEXO I: QUANTIDADES DE REAGENTES USADOS NA SÍNTESE DOS GÉIS P(N-iPAAm), P(MAA) e P[(N-iPAAm)-co-(MAA)].....	124
ANEXO II: DADOS RELACIONADOS AO PROCEDIMENTO E À OBTENÇÃO DO GRAU DE EXPANSÃO VOLUMÉTRICO.....	125
ANEXO III: CURVAS PARA DETERMINAÇÃO DO COMPRIMENTO DE ONDA DA INSULINA E DO ATENOLOL.....	127
ANEXO IV: RESULTADOS DA ANÁLISE ORGÂNICA ELEMENTAR PARA O NITROGÊNIO.....	129
ANEXO V: VALORES REFERENTES AO GRAU DE EXPANSÃO MÁSSICO PARA OS GÉIS P(N-IPAAM), P(MAA) E SEU COPOLÍMEROS.....	130
ANEXO VI: CURVAS DSC E TG PARA OS GÉIS P(N-iPAAm), P(MAA) E P[(N-iPAAm)-co-(MAA)].....	133
ANEXO VII: DADOS REFERENTES À INCORPORAÇÃO E LIBERAÇÃO DO ATENOLOL.....	140
ANEXO VIII: DADOS RELATIVOS À INCORPORAÇÃO E LIBERAÇÃO DA INSULINA.....	148

LISTA DE FIGURAS

Figura 2.1: Desenho esquemático representando o tipo de cadeia do polímero: (1) cadeia linear e (2) cadeia reticulada.....	4
Figura 2.2: Representação esquemática dos estados físicos dos polímeros.....	7
Figura 2.3: Diagrama de fases ilustrativo para um sistema: (a) LCST e (b) UCST.....	19
Figura 2.4: Exemplos de polieletrólitos e sua dependência em relação ao pH: (a) poli(<i>N, N'</i> -dietilaminoetil metacrilato) e (b) poli(ácido acrílico).....	21
Figura 2.5: Diagrama representativo do processo gel.....	23
Figura 2.6: Representação esquemática da curva farmacocinética: (a) método tradicional e (b) DDS.....	27
Figura 2.7: Representação esquemática de dispositivos de liberação por bomba osmótica. (Adaptado de RATNER <i>et al.</i> , 1996).....	30
Figura 2.8: Representação esquemática de um dispositivo de liberação controlada pela expansão do polímero. (Adaptado de RATNER <i>et al.</i> , 1996).....	30
Figura 2.9: Representação esquemática de mecanismos de liberação de drogas controlados quimicamente. (Adaptado de RATNER <i>et al.</i> , 1996).....	31
Figura 2.10: Fórmula estrutural de derivados das poli(acrilamidas).....	36
Figura 2.11: Fórmula estrutural do poli(ácido metacrílico).....	38
Figura 2.12: Molécula de insulina humana.....	42
Figura 2.13: Fórmula estrutural do atenolol.....	53
Figura 3.1: Esquema representativo do meio reacional.....	64
Figura 4.1: Curva DSC para determinação do ponto de fusão do monômero <i>N</i> -iPAAm.....	73
Figura 4.2: Grau de expansão mássico para os géis P[(<i>N</i> -iPAAm)-co-(MAA)] em água, tampão fosfato, solução de insulina, solução de atenolol e solução gástrica simulada (SGS).....	76
Figura 4.3: Possível configuração química para formação de ligações de hidrogênio entre <i>N</i> -iPAAm e MAA (ZHANG e PEPPAS, 2001).....	77
Figura 4.4: Grau de expansão mássico para os géis P[(<i>N</i> -iPAAm)-co-(MAA)] em água.....	79
Figura 4.5: Grau de expansão mássico para os géis P[(<i>N</i> -iPAAm)-co-(MAA)] em solução de tampão fosfato e de insulina.....	79
Figura 4.6: GEV para os géis P[(<i>N</i> -iPAAm)-co-(MAA)] em água como função da temperatura.....	81

Figura 4.7: Curvas DSC para determinação da T_g dos géis P(<i>N</i> -iPAAm) e P[(<i>N</i> -iPAAm)-co-(MAA)] 85/15%.....	83
Figura 4.8: Curvas DSC para a determinação da T_g para os géis P(<i>N</i> -iPAAm), P[(<i>N</i> -iPAAm)-co-(MAA)] e P(MAA).....	83
Figura 4.9: Curvas DSC para os géis P(<i>N</i> -iPAAm), P(MAA) e seus copolímeros.....	85
Figura 4.10: Curvas DSC para determinação da temperatura de transição de fases para os géis P[(<i>N</i> -iPAAm)-co-(MAA)].....	88
Figura 4.11: Curvas TG para os géis P(<i>N</i> -iPAAm), P(MAA) e seus copolímeros.....	89
Figura 4.12: Curva de calibração do atenolol em água.....	91
Figura 4.13: Quantidade em massa de atenolol incorporada aos géis P[(<i>N</i> -iPAAm)-co-(MAA)].....	92
Figura 4.14: Massa de atenolol calculada usando o balanço de massa da solução de incorporação (M_i) e pela diferença de massa dos géis secos antes e depois da incorporação (M_i^*).....	94
Figura 4.15: Quantidade em massa de atenolol liberada pelos géis P[(<i>N</i> -iPAAm)-co-(MAA)] em função do tempo.....	96
Figura 4.16: Porcentagem de atenolol liberado em relação ao total incorporados pelos géis P[(<i>N</i> -iPAAm)-co-(MAA)] em função do tempo.....	96
Figura 4.17: Porcentagem de atenolol liberada em relação ao total liberado para os géis P[(<i>N</i> -iPAAm)-co-(MAA)].....	97
Figura 4.18: Esquema representativo para o processo de liberação de drogas em géis polieletrólitos (adaptado de JIMENEZ-KAIRUS <i>et al</i> , 2005).....	98
Figura 4.19: Valores da constante cinética k para os modelos (a) Fickano, (b) Caso II e (c) Equação 2.10 em função da composição de <i>N</i> -iPAAm nos copolímeros.....	102
Figura 4.20: Massa dos géis secos antes de passarem pelo processo de incorporação usando-se soluções de insulina e tampão fosfato.....	104
Figura 4.21: Massa dos géis secos após o processo de incorporação usando soluções de insulina e tampão fosfato.....	105
Figura 4.22: Valores da concentração da solução de insulina liberada ao longo de 8 horas para os géis 100%, 50% e 0% e para o Branco.....	106
Figura 4.23: Curva do perfil de liberação para os géis 100% e 70% após um período de incorporação de 24 horas.....	107
Figura AIII.1: Gráfico mostrando a varredura no comprimento de onda para a solução tampão fosfato.	127

Figura AIII.2: Gráfico mostrando a varredura no comprimento de onda para a solução de insulina.	127
Figura AIII.3: Gráfico mostrando a varredura no comprimento de onda para a solução de atenolol.	128
Figura AV.1: Grau de expansão mássico em água Milli-Q dos géis P(<i>N</i> -iPAAm), P(MAA) e P[(<i>N</i> -iPAAm)-co-(MAA)] em função da composição de <i>N</i> -iPAAm.....	130
Figura AIV.2: Grau de expansão mássico em solução tampão fosfato pH 7,4 dos géis P(<i>N</i> -iPAAm), P(MAA) e P[(<i>N</i> -iPAAm)-co-(MAA)] em função da composição de <i>N</i> -iPAAm.	131
Figura AV.3: Grau de expansão mássico em solução de insulina pH 7,4 dos géis P(<i>N</i> -iPAAm), P(MAA) e P[(<i>N</i> -iPAAm)-co-(MAA)] em função da composição de <i>N</i> -iPAAm.....	131
Figura AV.4: Grau de expansão mássico em solução de atenolol pH 10,3 dos géis P(<i>N</i> -iPAAm), P(MAA) e P[(<i>N</i> -iPAAm)-co-(MAA)] em função da composição de <i>N</i> -iPAAm.	132
Figura AV.5: Grau de expansão mássico em solução gástrica simulada pH 1,2 dos géis P(<i>N</i> -iPAAm), P(MAA) e P[(<i>N</i> -iPAAm)-co-(MAA)] em função da composição de <i>N</i> -iPAAm.	132
Figura AVI.1: Curva DSC para o Gel 100%.....	133
Figura AVI.2: Curva DSC para o Gel 85%.....	133
Figura AVI.3: Curva DSC para o Gel 70%.....	134
Figura AVI.4: Curva DSC para o Gel 50%.....	134
Figura AVI.5: Curva DSC para o Gel 30%.....	135
Figura AVI.6: Curva DSC para o Gel 15%.....	135
Figura AVI.7: Curva DSC para o Gel 0%.....	136
Figura AVI.8: Curva TG para o Gel 100%.....	136
Figura AVI.9: Curva TG para o Gel 85%.....	137
Figura AVI.10: Curva TG para o Gel 70%.....	137
Figura AVI.11: Curva TG para o Gel 50%.....	138
Figura AVI.12: Curva TG para o Gel 30%.....	138
Figura AVI.13: Curva TG para o Gel 15%.....	139
Figura AVI.14: Curva TG para o Gel 0%.....	139
Figura AVII.1: Quantidade de massa de atenolol liberada (M_t) em relação ao tempo de liberação para o gel 100%.....	141

Figura AVII.2: Quantidade de massa de atenolol liberada (M_t) em relação ao tempo de liberação para o gel 85%.....	142
Figura AVII.3: Quantidade de massa de atenolol liberada (M_t) em relação ao tempo de liberação para o gel 70%.....	143
Figura AVII.4: Quantidade de massa de atenolol liberada (M_t) em relação ao tempo de liberação para o gel 50%.....	144
Figura AVII.5: Quantidade de massa de atenolol liberada (M_t) em relação ao tempo de liberação para o gel 30%.....	145
Figura AVII.6: Quantidade de massa de atenolol liberada (M_t) em relação ao tempo de liberação para o gel 15%.....	146
Figura AVII.7: Quantidade de massa de atenolol liberada (M_t) em relação ao tempo de liberação para o gel 0%.....	147
Figura AVIII.1: Curva de calibração para a solução de insulina.....	149
Figura AVIII.2: Valores da concentração da solução de insulina liberada ao longo de 8 horas para o Branco.....	149
Figura AVIII.3: Valores da concentração da solução de insulina liberada ao longo de 8 horas para o gel 100%.....	150
Figura AVIII.4: Valores da concentração da solução de insulina liberada ao longo de 8 horas para o gel 85%.....	150
Figura AVIII.5: Valores da concentração da solução de insulina liberada ao longo de 8 horas para o gel 70%.....	151
Figura AVIII.6: Valores da concentração da solução de insulina liberada ao longo de 8 horas para o gel 50%.....	151
Figura AVIII.7: Valores da concentração da solução de insulina liberada ao longo de 8 horas para o gel 30%.....	152
Figura AVIII.8: Valores da concentração da solução de insulina liberada ao longo de 8 horas para o gel 15%.....	152
Figura AVIII.9: Valores da concentração da solução de insulina liberada ao longo de 8 horas para o gel 0%.....	153

LISTA DE TABELAS

Tabela 2.1: Tipos de sistemas de liberação controlada de medicamento e seus mecanismos controladores da taxa de liberação.....	28
Tabela 2.2: Características clínicas dos pacientes com diabetes Tipo I e Tipo II.....	44
Tabela 2.3: Classificação dos tipos de anti-hipertensivos e seus principais mecanismos de ação.....	53
Tabela 4.1: Composição centesimal teórica e real de <i>N</i> -iPAAm usado na síntese dos géis P[(<i>N</i> -iPAAm)-co-(MAA)].....	74
Tabela 4.2: Temperaturas de degradação e calores endotérmicos dos géis P[(<i>N</i> -iPAAm)-co-(MAA)], determinados via DSC.....	86
Tabela 4.3: Porcentagem de perda de massa em duas faixas de temperatura fixas para os géis P(<i>N</i> -iPAAm), P(MAA) e seus copolímeros.....	89
Tabela 4.4: Massa e porcentagem de atenolol incorporado nos géis P[(<i>N</i> -iPAAm)-co-(MAA)].....	93
Tabela 4.5: Valores de <i>n</i> , <i>k</i> e R^2 obtidos pela regressão linear dos modelos cinéticos estudados para cada sistema de gel.....	100
Tabela 4.6: Valores das ABS das soluções de insulina antes do processo de incorporação e após as 72 horas.....	103
Tabela 4.7: Valores das ABS no início da incorporação e após um período de 24 horas.....	106
Tabela AI.1: Quantidade dos reagentes utilizados na síntese dos géis.....	124
Tabela AI.2: Volumes (<i>V</i>) dos solventes e dos reagentes utilizados na síntese dos géis.....	124
Tabela AII.1: Calibração das provetas usadas na determinação do GEV de cada gel estudado.....	125
Tabela AII.2: Valores do GEV obtido para cada gel estudado em função da temperatura.....	126
Tabela AIV.1: Composição teórica de C, H, N e O nos monômeros <i>N</i> -iPAAm e MAA.....	129
Tabela AIV.2: Composição teórica de nitrogênio (N) nos géis.....	129
Tabela AIV.3: Composição determinada para o <i>N</i> -iPAAm nos géis.....	129
Tabela AV.1: Valores do GEM médio para os géis P(<i>N</i> -iPAAm), P(MAA) e seus copolímeros em água, solução tampão fosfato, solução de insulina, solução de atenolol e solução gástrica simulada (SGS).....	130
Tabela AVII.1: Valores relativos à ABS_0 e ABS_{final} da solução de incorporação referentes ao processo de incorporação do gel 100%.....	140

Tabela AVII.2: Valores da massa de atenolol incorporada aos géis calculadas pelo balanço de massa da solução de incorporação (Mi) e pela diferença de massa dos géis secos antes e depois da incorporação (Mi*).	140
Tabela AVII.3: Valores da quantidade de massa de atenolol liberada para o gel 100% no período de 72 horas.	141
Tabela AVII.4: Valores da quantidade de massa de atenolol liberada para o gel 85% no período de 72 horas.	142
Tabela AVII.5: Valores da quantidade de massa de atenolol liberada para o gel 70% no período de 72 horas.	143
Tabela AVII.6: Valores da quantidade de massa de atenolol liberada para o gel 50% no período de 72 horas.	144
Tabela AVII.7: Valores da quantidade de massa de atenolol liberada para o gel 30% no período de 72 horas.	145
Tabela AVII.8: Valores da quantidade de massa de atenolol liberada para o gel 15% no período de 72 horas.	146
Tabela AVII.9: Valores da quantidade de massa de atenolol liberada para o gel 0% no período de 72 horas.	147
Tabela AVIII.1: Valores da ABS da solução de insulina antes e depois do processo de incorporação.	148

NOTAÇÃO

[Atn ₀]	– concentração inicial da solução de atenolol
[Atn _{final}]	– concentração final da solução de atenolol
ABS	– absorbância
ABS ₀	– valor inicial da absorbância da solução de incorporação
ABS _{final}	– valor da absorbância da solução de incorporação após 72 horas
AVC	– acidente vascular cerebral
BMA	– butil metacrilato
C	– concentração
cm	– unidade de comprimento dada em centímetro
cmHg	– unidade de pressão dada em centímetros de mercúrio
D	– coeficiente de difusão
DDS	– <i>drug delivery systems</i> (sistemas de liberação de drogas)
DEAEMA	– dietil amino etil metacrilato
DMA	– análise dinâmico-mecânica
DMID	– diabetes melito insulino-dependente
DMNID	– diabetes melito não insulino-dependente
DSC	– calorimetria exploratória diferencial
DTA	– análise térmica diferencial
FTIR	– espectrometria de infra vermelho
gel 0%	– gel poli(ácido metacrílico)
gel 100%	– gel poli(<i>N</i> -isopropilacrilamida)
gel 15%	– gel poli[(<i>N</i> -isopropilacrilamida)-co-(ácido metacrílico)] com 15% de <i>N</i> -iPAAm
gel 30%	– gel poli[(<i>N</i> -isopropilacrilamida)-co-(ácido metacrílico)] com 30% de <i>N</i> -iPAAm
gel 50%	– gel poli[(<i>N</i> -isopropilacrilamida)-co-(ácido metacrílico)] com 50% de <i>N</i> -iPAAm
gel 70%	– gel poli[(<i>N</i> -isopropilacrilamida)-co-(ácido metacrílico)] com 70% de <i>N</i> -iPAAm

gel 85%	– gel poli[(<i>N</i> -isopropilacrilamida)-co-(ácido metacrílico)] com 85% de <i>N</i> -iPAAm
GEM	– grau de expansão mássico
GEV	– grau de expansão volumétrico
IPN	– <i>Interpenetrating Polymers Network</i> (polímero com cadeia interpenetrada)
J	– fluxo difusivo
k	– constante de proporcionalidade
LSCT	– <i>lower critical solution temperature</i> (solução de temperatura crítica inferior)
M	– unidade de concentração dada em mols/litro
m ²	– unidade de área dada em metro quadrado
MAA	– ácido metacrílico
M _{eq}	– quantidade em massa de soluto que difundiu para dentro ou para fora do polímero para um tempo $t \rightarrow \infty$
mg	– unidade de massa dada em miligrama
M _{GE}	– massa do gel expandido
M _{GS}	– massa do gel seco
M _i	– massa de atenolol incorporada aos géis calculada pelo balanço de massa da solução de incorporação
M _i *	– massa de atenolol incorporada aos géis calculada pela diferença de massa dos géis antes e depois do processo de incorporação
M _i	– massa molar das moléculas da classe <i>i</i> .
min	– unidade de tempo dada em minuto
ml	– unidade de volume dada em mililitro
mmHg	– unidade de pressão dada em milímetros de mercúrio
M _m	– massa molar
M _n	– massa molar numérica média
M _t	– ganho de massa após o tempo <i>t</i>
M _v	– Massa molar viscosimétrica média
M _w	– Massa molar ponderal média.
n	– expoente de difusão
N _i	– número de mols das moléculas da classe <i>i</i>

N -iPAAm	– N -isopropilacrilamida
nm	– unidade de comprimento de onda dada em nanômetro
NMR	– ressonância magnética nuclear
°C	– unidade de temperatura dada em graus celsius
P(AA)	– poli(acrilamida)
P(MAA)	– Poli(ácido metacrílico)
P(N -iPAAm)	– Poli(N -isopropilacrilamida)
P[(N -iPAAm)-co-(MAA)]	– poli[(N -isopropilacrilamida)-co-(ácido metacrílico)]
PA	– persulfato de amônio
SGS	– solução gástrica simulada
t	– tempo
T_d	– temperatura de degradação
TEGDMA	– tetraetilenoglicoldimetilacrilato
TEMED	– N,N,N',N' -tetrametiletilenodiamina
T_f	– temperatura de transição de fases
T_g	– temperatura de transição vítrea
TG	– termogravimetria
T_m	– temperatura de fusão
TMA	– análise termomecânica
UCST	– upper <i>critical solution temperature</i> (solução de temperatura crítica superior)
UV	– ultra violeta
V_d	– volume do compartimento contendo a droga
V_s	– volume do compartimento contendo o agente osmótico
V_{GE}	– volume do gel expandido
V_{gel}	– volume da solução de atenolol dentro do gel
V_{GS}	– volume do gel seco
V_{ol}	– volume da solução
x	– distância
X_i	– fração molar das moléculas de classe i .
ΔG	– variação da energia livre
ΔG_{el}	– variação da energia livre – termo elástico
ΔG_i	– variação da energia livre – termo iônico
ΔG_m	– variação da energia livre – termo de mistura

η	– cinética de sorção
μg	– unidade de massa dada em micrograma
ρ	– densidade
Σ	– símbolo que representa somatório

1. INTRODUÇÃO

O termo polímero é usado para denotar moléculas constituídas pela repetição de unidades mais simples chamadas de mero ou monômeros. Os polímeros podem ser tanto macromoléculas de alta massa molar quanto de baixa massa molar (oligômeros), ligados por ligações primárias e secundárias. As ligações primárias são formadas por ligações covalentes, enquanto as secundárias são formadas por ligações de hidrogênio, van der Waals, hidrofóbicas e iônicas. De acordo com o arranjo das moléculas no espaço, elas podem ser lineares ou de cadeia cruzada. Uma diferença entre as duas é que os polímeros de cadeia cruzada geralmente não são solúveis e não se fundem a altas temperaturas, ao contrário dos polímeros de cadeia linear ou ramificada.

Exemplo de polímeros com cadeia cruzada são os géis poliméricos. Os géis são definidos como polímeros reticulados que se expandem quando imersos em solvente específico, mas não se dissolvem devido à presença de interações intermoleculares que impedem sua dissolução, retendo o solvente dentro de sua estrutura tridimensional. Essa estrutura é estabilizada por forças intermoleculares formadas por ligações covalentes, entrelaçamento físico, complexos iônicos, ligações de hidrogênio, interações de van der Waals e/ou interações hidrofílicas.

As propriedades que fazem do gel um importante recurso em várias áreas incluem sua capacidade de sorção, cinética de expansão, permeabilidade a solutos dissolvidos, propriedades superficiais (adesividade), características mecânicas e propriedades óticas. Uma das propriedades mais importantes é o grau de expansão, uma vez que a maioria das outras propriedades é diretamente influenciada por esta.

O grau de expansão é uma das principais propriedades dos géis e muitos estudos vêm mostrando que essa variação de volume pode ser induzida não só pelo solvente, mas também por mudanças no ambiente em que se encontra: temperatura, pH, composição do solvente, tensão mecânica, campo elétrico, luz e etc.. Os géis que possuem essa transição de fases em resposta a um estímulo externo são conhecidos como géis responsivos e são muito pesquisados em áreas como na agronomia, na purificação de água residual, na imobilização de enzimas, como sensores na área médica, na separação e concentração de soluções e como dispositivos para liberação controlada de fármacos (DDS).

O uso de géis em dispositivos de liberação controlada de medicamentos é uma forma encontrada pelos pesquisadores de tentar reduzir os efeitos colaterais dos tratamentos de enfermidades, do tempo total de administração da droga e do número de doses. Para isso, esses mecanismos devem liberar a droga de forma a manter sua concentração constante no organismo e dentro da faixa terapêutica.

Os sistemas de liberação controlada de medicamentos seriam mais benéficos e ideais se a droga pudesse ser liberada por dispositivos que respondem a sinais fisiopatológicos causados por alguma doença. Dessa forma, a quantidade correta da droga seria liberada enquanto esse estímulo fosse percebido. Com base nisso, muitos estudos vêm sendo realizados a fim de atingir esse objetivo usando géis responsivos, principalmente com géis termossensíveis e pH sensíveis. O principal gel termossensível estudado é o poli(*N*-isopropilacrilamida), por ele possuir uma temperatura de transição de fases próxima a do corpo humano, por volta de 33 °C. Quanto ao gel pH sensível, o poli(ácido metacrílico) é, juntamente com o poli(ácido acrílico), um dos mais usados. Esse gel possui, em sua estrutura molecular, grupos carboxílicos que dissociam em soluções aquosas com pH's acima de 5,5 causando assim a repulsão eletrostática da cadeia polimérica e, conseqüentemente, sua expansão.

O uso de copolímeros de P[(*N*-iPAAm)-co-(MAA)] também é muito pesquisado. Esses géis possuem a característica de responderem tanto a estímulos térmicos quanto a estímulos causados pela variação no pH da solução. A intensidade dessa resposta vai depender da proporção entre os dois monômeros presentes na cadeia do polímero e da quantidade de ligações de hidrogênio formada entre os dois monômeros.

Uma aplicação específica para o uso de géis em DDS diz respeito à pesquisa de novas formas de tratamento para controlar o diabetes e a hipertensão. Essas pesquisas procuram desenvolver novos dispositivos capazes de liberar a insulina e os anti-hipertensivos de forma a substituir os dispositivos de liberação tradicionais, que podem causar desconforto e efeitos colaterais graves aos pacientes.

O objetivo deste trabalho é estudar a síntese e caracterização destes géis bem como a liberação de insulina e do atenolol a partir de matriz polimérica composta de *N*-isopropilacrilamida (*N*-iPAAm) e de ácido metacrílico (MAA) com composições variadas desses monômeros. As etapas do projeto consistiram em: síntese dos géis usando as proporções predefinidas entre os monômeros *N*-iPAAm e MAA; verificação do GEM desses géis em cinco meios diferentes e do GEV em água; caracterização térmica (DSC e TG); estudo do carregamento e da liberação dessas duas drogas.

De forma a buscar uma melhor apresentação desta dissertação, este trabalho foi dividido em: revisão bibliográfica (capítulo 2); metodologia da parte experimental (capítulo 3); apresentação, análise e discussão dos resultados (capítulo 4); conclusões e sugestões para trabalhos futuros (capítulo 5) e referências bibliográficas (capítulo 6). No final são apresentados os Anexos com todos os dados pertinentes a essa pesquisa.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Neste capítulo serão abordados alguns conceitos importantes sobre polímeros, incluindo géis poliméricos, géis responsivos e aplicações dos mesmos em diversas áreas, principalmente na área de liberação controlada de medicamentos. Sobre esse último tema, é dada uma maior atenção aos principais dispositivos de sistemas de liberação de drogas (DDS) e aos mecanismos que controlam a liberação. Também será feita uma breve revisão sobre alguns aspectos da termodinâmica e da transferência de massa em géis e sobre os géis usados no desenvolvimento do projeto. Ainda é apresentado, de forma resumida, uma revisão sobre diabetes e hipertensão, mostrando os tipos de tratamento mais comuns e o uso de DDS para essas duas enfermidades.

2.1 POLÍMEROS

O termo polímero é usado para denotar moléculas constituídas pela repetição de unidades mais simples chamadas de mero ou monômero. De acordo com a IUPAC (GEDDE, 1999), polímero pode ser definido como: “Substância composta de átomos ou grupo de átomos (unidades de repetição ou monômeros) interligados entre si em quantidades suficientes para desenvolver um conjunto de propriedades que não varie significativamente com a adição de uma ou mais unidades de repetição”.

Os polímeros possuem uma característica em comum, a de serem macromoléculas de alta massa molar, que define suas propriedades físico-químicas. Existem também macromoléculas de baixa massa molar, conhecidas como oligômeros que consistem em uma molécula com poucos monômeros. Suas propriedades físicas variam com a adição ou a remoção de um ou mais monômeros de sua estrutura molecular.

As moléculas que constituem os polímeros geralmente estão ligadas umas as outras por meio de ligações covalentes, enquanto moléculas separadas ou segmentos de uma mesma molécula são atraídas por forças intermoleculares, também chamadas de forças secundárias, tais como ligações de hidrogênio e força de “van der Waals”. As ligações covalentes são caracterizadas por sua grande energia (35 a 150 Kcal/mol), pequena distância interatômica e por manter os ângulos entre as ligações sucessivas relativamente constantes. As forças secundárias são mais difíceis de caracterizar, pois atuam entre as moléculas ou segmentos da mesma molécula, como dito anteriormente. A intensidade deste tipo de força, que pode chegar até 10

Kcal/mol, diminui significativamente com o aumento da distância entre as moléculas e pode ser vista como a energia de equilíbrio entre as forças de atração e repulsão das moléculas (RODRIGUEZ, 1982; HOUWINK, 1950).

No geral, as ligações covalentes determinam a estabilidade térmica e fotoquímica dos polímeros, enquanto as secundárias determinam uma grande parte das propriedades físicas associadas a um composto específico. Propriedades como fusão, dissolução, difusão, escoamento, etc., envolvem a formação e o rompimento de ligações intermoleculares. Nos polímeros essas forças também são responsáveis pelos movimentos de segmentos individuais de moléculas com cadeia longa.

O arranjo dessas ligações covalentes no espaço permite criar um método conveniente de classificação que ajuda a explicar as propriedades dos polímeros. Basicamente há dois tipos de arranjo, representados esquematicamente na Figura 2.1: moléculas simples e moléculas reticuladas (cadeia cruzada). Essa distinção é importante, pois a formação de ligações cruzadas tem um grande efeito nas propriedades mecânicas dos materiais poliméricos. A insolubilidade desses materiais é uma característica dessa classe de polímeros e possui uma considerável expansão em certos solventes. Além disso, esse tipo de material não exhibe escoamento plástico nem solubilidade.

As moléculas simples podem ser lineares ou ramificadas. Essa ramificação modifica em muito as propriedades dos polímeros, ficando assim dependente do tamanho e da quantidade de cadeias laterais. Em muitos materiais é importante controlar o tamanho da ramificação para determinar sua resistência mecânica e física (RODRIGUEZ, 1982).

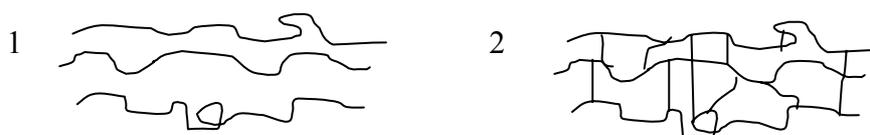


Figura 2.1: Desenho esquemático representando o tipo de cadeia do polímero: (1) cadeia linear e (2) cadeia reticulada.

Os polímeros formados por moléculas simples possuem uma estrutura definida pelas ligações primárias e secundárias que podem determinar configurações diferentes para um mesmo tipo de polímero. A configuração é definida pelo método de polimerização (reação que dá origem ao polímero), e o polímero preserva essa configuração até que haja uma reação química. Uma mudança na configuração requer a ruptura das ligações químicas. Outro tipo de mudança na estrutura da cadeia polimérica é conhecido como conformação, que é causada pela torção da

cadeia em torno de ligações simples, o que não acontece com ligações duplas ou triplas (GEDDE, 1999). Os polímeros de rede cruzada podem ser resultados da reticulação de polímeros linear ou ramificado, ou mesmo direto da polimerização de um ou mais monômeros.

Essas estruturas dos polímeros são de grande importância em suas propriedades, como, por exemplo, polímeros ramificados com cadeias laterais curtas têm o efeito da cristalinidade reduzida, os de cadeias laterais longas possuem as propriedades reológicas influenciadas pelo tamanho da ramificação e os com cadeia cruzada não podem ser fundidos.

Outra propriedade relacionada ao tipo de estrutura da cadeia dos polímeros é seu comportamento frente a mudanças de temperaturas. Com relação a este comportamento, eles podem ser classificados, principalmente, como termoplásticos e termorrígidos (RODRIGUEZ, 1982).

- ❑ Polímeros termoplásticos: este termo é aplicado a materiais poliméricos que amolecem e escoam quando são submetidos a determinadas pressões e aquecimento. Este escoamento ocorre sem variação em sua estrutura química. A maior parte dos materiais termoplásticos pode ser remoldada várias vezes, podendo ser processada por métodos como laminação, injeção e extrusão, tendo, contudo, um limite no número de ciclos de moldagem devido à degradação química. Além disso, há um limite de temperatura, acima do qual o material não pode ser reutilizado. Esta temperatura é denominada temperatura de distorção ao calor.
- ❑ Polímeros termorrígidos: são materiais que, quando aquecidos pela primeira vez, apresentam a possibilidade de formação de ligações covalentes intermoleculares (ligações cruzadas), resultando em uma estrutura reticulada, insolúvel e infundível. O polímero se torna duro, permitindo a produção de moldes rígidos. Aplicações subsequentes de calor e pressão não causam amolecimento ou escoamento, pois seu comportamento em relação a remoldagem é irreversível. Por outro lado, o limite de temperatura de degradação é consideravelmente maior que a temperatura de modelagem.

As ligações químicas também ajudam a determinar o estado físico do qual os polímeros se encontram. Considerando por exemplo, um polímero com cadeia longa, regular e com ligações simples, pode-se ter duas condições extremas para seu estado físico:

- ❑ Rotação completamente livre: isso mantém a molécula em constante movimento. A rotação de um segmento da molécula facilmente influencia o movimento de outro segmento e assim sucessivamente. Este estado físico do polímero é denominado de líquido viscoso (“*melt*”). Quanto maior a temperatura mais intenso é o movimento da molécula.
- ❑ Sem rotação: a uma temperatura mais baixa que a do estado anterior as rotações em torno das ligações simples tornam-se cada vez mais difíceis e em alguns casos impossíveis devido à existência de uma barreira energética que impede a rotação dos segmentos da molécula. Assim, o polímero passa a se encontrar em um estado sólido.

No estado sólido, o polímero pode apresentar dois arranjos distintos: amorfo (também denominado de estado vítreo) e parcialmente cristalino. Este último é formado pela estabilização de parte das cadeias poliméricas em uma estrutura regular e ordenada, como nos metais. Dependendo do grau de cristalinidade que o polímero apresentar, essa estrutura regular estará inserida em regiões amorfas ou as conterá em seu meio.

A cristalinidade depende de alguns requisitos para ocorrer. Quanto mais linear o polímero, maior a possibilidade de se ter regiões cristalinas em sua estrutura. As ramificações impedem a aproximação das cadeias poliméricas e, conseqüentemente, a formação dos arranjos cristalinos. Outro requisito diz respeito às forças secundárias, que devem manter as regiões dessas estruturas ordenadas e estáveis.

A cristalinidade está relacionada com as propriedades óticas dos materiais. Para um polímero puro a cristalinidade é proporcional à transparência do material, isto é, quanto mais cristalino mais opaco é o mesmo. Isso ocorre devido à mudança do índice de refração do material nas regiões cristalinas, já que em áreas amorfas a luz as atravessa, não havendo, portanto, a refração dos raios luminosos. Deve-se ter o cuidado de não se afirmar que o material opaco é cristalino, pois a opacidade pode ser devido à presença de outros materiais na rede polimérica. Assim, pode-se afirmar que existem materiais 100% amorfo e totalmente transparente, porém não há polímeros totalmente cristalinos.

Como dito anteriormente a temperatura também influencia no estado físico dos polímeros. A temperatura de transição vítrea (T_g) e a temperatura de fusão (T_m) são as temperaturas que registram as mudanças de estado físico do polímero. A T_g pode ser definida como sendo a temperatura na qual a mobilidade das cadeias moleculares se restringe devido à adesão entre as moléculas, quando da diminuição da temperatura. Isto ocorre como conseqüência da rotação das ramificações em torno das ligações primárias e está relacionada com a parte

amorfa dos polímeros. Abaixo da T_g , o material torna-se rígido, pois não há mobilidade e acima da mesma a molécula polimérica tem mais energia, chegando a ser possível o movimento de segmentos moleculares. Nesse estado, os movimentos que podem conduzir o material a fluir estão limitados pela reticulação ou emaranhamento das cadeias poliméricas, que conduzem à formação de ligações secundárias entre as moléculas. Nos casos de polímeros cristalinos, as zonas de cristalinidade podem, também, restringir o fluxo do material (MANO, 1991; SILVA, 2000). A T_m pode ser definida como sendo a temperatura onde acima da mesma as cadeias poliméricas têm total liberdade de movimento. Ela separa ou delimita o estado líquido viscoso do estado de borracha. Um gráfico esquemático apresentando os estados físicos dos polímeros pode ser visto na Figura 2.2.

Acima da T_m , o polímero encontra-se no estado líquido viscoso, ou seja, as moléculas do polímero possuem energia suficiente para vencer as restrições impostas pelo emaranhamento de sua cadeia e pelas forças secundárias, podendo fluir. Isso só ocorrerá se a temperatura de fusão for inferior à temperatura de decomposição do material. Reduzindo a temperatura abaixo de T_m , pode ocorrer a formação de cristais na cadeia até se atingir a temperatura de transição vítrea, T_g , onde, abaixo dela, não há mais a possibilidade de cristalização. Vale ressaltar que a taxa de cristalização do polímero depende da taxa de resfriamento do sistema, ou seja, se o resfriamento for rápido a formação de cristais vai ser menor que em um resfriamento lento.

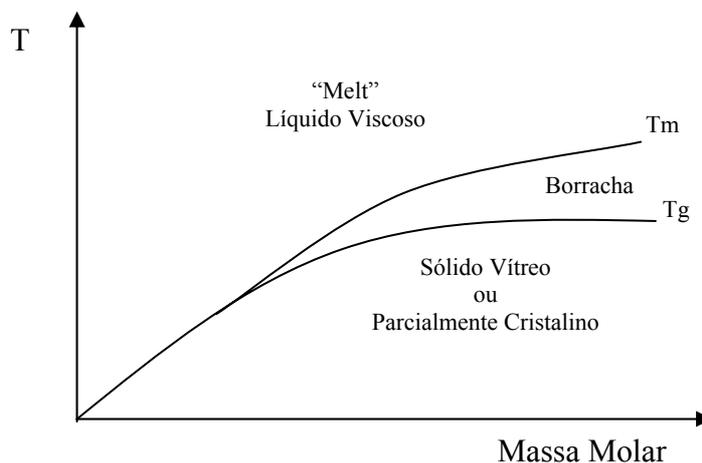


Figura 2.2: Representação esquemática dos estados físicos dos polímeros.

Entre T_m e T_g , existe o estado chamado de borracha, onde as moléculas se dispõem aleatoriamente, como resultado da livre rotação em torno das ligações covalentes simples da cadeia principal. Várias propriedades mudam de valor consideravelmente ao se passar do estado de borracha para o estado vítreo, como consequência da variação na mobilidade molecular.

Até agora foi mencionado que o polímero pode ser linear, ramificado ou de ligações cruzadas. A reação que permite determinar o tipo de polímero é conhecida como polimerização. Esse processo de formação de polímero a partir de monômeros pode proceder com muitas variações. Algumas dessas reações podem ser classificadas pelas seguintes situações (RODRIGUEZ, 1982):

1. Número de ligações que cada monômero pode formar na reação. Esse número de ligações é conhecido como funcionalidade.
2. Esquema cinético de polimerização.
3. Reação química usada para produzir novas ligações.
4. Número de monômeros usados para formar homopolímeros ou copolímeros. Copolímeros são polímeros formados por dois ou mais tipos de monômeros.
5. Pela disposição física da reação.

Em relação ao esquema cinético de polimerização, a reação pode ser por adição (poliadição) ou por condensação (policondensação). A polimerização por adição difere das policondensações em diversos aspectos. As poliadições são reações em cadeia apresentando três diferentes etapas reacionais: a iniciação, a propagação e a terminação, todas com velocidade e mecanismo diferentes. A policondensação é uma reação em etapas em que não há distinção reacional entre o início da formação do polímero, o crescimento macromolecular e a interrupção desse crescimento.

Além disso, nas poliadições não há subprodutos. As espécies reagentes têm centros ativos que podem ser íons ou radicais, os quais acarretam um crescimento rápido e diferenciado, resultando desde o princípio em cadeias de altas massas molares. Nas policondensações há subprodutos. O crescimento da cadeia depende da eliminação de moléculas pequenas, como H_2 , HCl , NH_3 , etc, propiciando um desaparecimento rápido das espécies monoméricas sem com isso acarretar imediato crescimento da cadeia macromolecular (MANO, 1985). Em ambas as reações podem existir moléculas de monômeros não reagidas, uma vez que sua conversão não é total.

A reação de polimerização é de grande importância no estudo de polímeros, pois há muitos problemas que envolvem os sistemas de polimerização, principalmente em reações orgânicas. Toxicidade, inflamabilidade de monômeros ou catalisadores e odores desagradáveis são alguns desses problemas que estão relacionados a algumas polimerizações. Na maioria dos casos os polímeros propriamente ditos não apresentam esses problemas. Por outro lado, diferentemente de produtos (substâncias) de baixa massa molar, os polímeros geralmente não são

sujeitos a purificação por extração, destilação ou cristalização após sua síntese. A maioria dos reagentes presentes durante a polimerização permanece no produto final. Para retirar algum monômero não reagido ou algum resíduo da reação indesejável pode-se utilizar uma série de lavagens (quando possível) para lixiviar esses resíduos.

Vários meios físicos (*bulk*, solução, suspensão e emulsão) são usados na polimerização para reduzir os problemas mencionados anteriormente, principalmente os ligados à temperatura. Isso se deve ao fato de que grande parte das reações de polimerização são exotérmicas, o que pode causar mudanças indesejáveis na taxa de reação se o calor não for removido. Outro problema ligado à temperatura é o fato de que altas temperaturas podem levar à formação de polímeros com baixa massa molar devido ao aumento da taxa de polimerização que propicia a formação de um maior número de cadeias poliméricas.

Como dito anteriormente, algumas técnicas são usadas para reduzir alguns efeitos indesejados na polimerização. Porém, cada técnica também possui cuidados a serem observados (RODRIGUEZ, 1982; MANO, 1985).

A técnica de polimerização em massa (*bulk*) emprega como solvente o próprio monômero, sem qualquer diluente. Além do monômero, é adicionado somente o iniciador da polimerização. Nos casos em que a etapa de iniciação ocorrer por meio de energia térmica ou por radiações de baixa ou alta energia, tem-se apenas o monômero.

Em geral, a reação é fortemente exotérmica e a viscosidade cresce rapidamente, tornando cada vez mais difícil a transmissão de calor, podendo ocorrer locais de superaquecimento na massa reacional. É difícil o controle da temperatura e, portanto, da uniformidade das condições de reação. Por isso, e por outros motivos, em uma polimerização em massa dificilmente são obtidos polímeros de mesma massa molar, mas sim moléculas de tamanhos de cadeias diferentes, conhecida como polimolecularidade ou polidispersão. A dificuldade de remoção dos vestígios de iniciador é uma das desvantagens dessa técnica.

Na polimerização em solução, além do iniciador, usa-se um solvente para o monômero, que pode ser ou não solvente do polímero formado. As vantagens são: facilidade de transmissão de calor e, assim, homogeneidade de temperatura; obtenção do polímero em solução, se desejado para utilização em composição de revestimento; entre outras. As principais desvantagens são: retardamento da reação pelo solvente e dificuldade de sua remoção do polímero, o que pode causar efeito limitativo de seu emprego industrial.

Na polimerização em emulsão, os monômeros se acham emulsionados em um não-solvente, geralmente a água, contendo o iniciador ao qual se adiciona um emulsificante. É um processo largamente usado para poliadições. Nesse tipo de polimerização a velocidade de reação

é mais alta que no caso de polimerização em massa ou em solução, os produtos formados têm massas molares relativamente altas e os iniciadores usados são hidrossolúveis. Os radicais livres se formam na fase aquosa e migram para a fase dispersa, onde a reação tem lugar. Apresenta as vantagens de fácil controle de temperatura e, conseqüentemente, maior homogeneidade de massa molar; de conduzir a elevadas massas molares; de rápida e alta conversão e fácil agitação (pois não há o aumento da viscosidade). Como desvantagens, ressalta-se a dificuldade de completa remoção do emulsificante, restringindo as aplicações do material.

Na polimerização em suspensão, o que realmente ocorre é uma polimerização em massa, dentro de cada gotícula suspensa. São usados estabilizadores para evitar a coalescência das gotículas viscosas de monômero-polímero em suspensão. Tem as vantagens da polimerização em emulsão sem as suas desvantagens. A precipitação do polímero ao término do processo é simplesmente causada pela interrupção da agitação, depositando-se as pérolas ou contas de polímero.

Cada meio físico em que ocorre a reação é dependente do tipo de polímero que se deseja formar, dos reagentes e das condições de controle da reação. Aliás, essas condições de controle além de evitar os problemas já citados, ajudam a controlar uma das principais propriedades dos polímeros, que é a massa molar.

As principais formas de se obter polímeros com alta massa molar são por meio da reação de adição, quando se trabalha com polímeros sintéticos e por meio de modificações físico-químicas em polímeros naturais.

O aumento da massa molar gera alterações importantes nas propriedades dos polímeros. Algumas são: aumento da viscosidade, da T_g , da rigidez, entre outras. Com isso fica evidente a importância de se ter uma medida que determine a média da massa molar, uma vez que é muito difícil de se obter polímeros com massas molares iguais. Três médias são mais comumente usadas para determinação da massa molar dos polímeros.

Massa molar numérica média (M_n): diretamente relacionada com o número de moléculas presentes na massa polimérica. É obtida somando-se o número de moléculas, multiplicadas pela massa molar e dividida pelo número total de moléculas,

$$M_n = \frac{\sum N_i M_i}{\sum N_i} \quad (2.1)$$

onde N_i é o número de mols das moléculas da classe i e M_i é a massa molar das moléculas da classe i .

Algumas técnicas para se obter essa média são: crioscopia, destilação destrutiva e osmometria.

Massa molar ponderal média (M_w): está relacionada com a massa das moléculas presentes no polímero. Um método de determinar essa média é por meio da técnica de espalhamento de luz.

$$M_w = \frac{\sum N_i M_i^2}{\sum N_i M_i} \quad (2.2) \quad \text{ou} \quad M_w = \frac{\sum X_i M_i^2}{\sum X_i M_i} \quad (2.3)$$

onde X_i é a fração molar das moléculas de classe i .

Massa molar viscosimétrica média (M_v): baseia-se no fato de que os polímeros formam soluções viscosas quando dissolvidos, mesmo a altas dissoluções. A viscosidade destas soluções é determinada e, de uma forma indireta, a massa molar viscosimétrica média do polímero é calculada a partir da comparação desta viscosidade com as de outras soluções poliméricas cuja massa molar é conhecida.

Numericamente tem-se que $M_n < M_v < M_w$.

Do ponto de vista industrial, a massa molar é de grande importância na fabricação de produtos poliméricos, uma vez que é a massa molar que determina as principais propriedades físico-químicas dos polímeros. Em muitas aplicações o custo de fabricação é o mais importante, sendo muitas vezes o motivo da substituição de materiais tradicionais por materiais poliméricos de características iguais ou superiores.

Vale ressaltar que as médias da massa molar só podem ser calculadas para polímeros não reticulados, pois, em polímeros com ligações cruzadas a massa molar pode ser considerada como infinita, uma vez que não se sabe onde começa e onde termina a cadeia polimérica.

Um exemplo de polímero reticulado são os géis poliméricos. Eles têm recebido atenção do ponto de vista industrial em função de sua grande versatilidade e do incremento de sua aplicação onde os materiais convencionais apresentam limitações.

2.2 GÉIS POLIMÉRICOS

Os géis poliméricos podem ser definidos como polímeros reticulados que se expandem quando imersos em solvente específico, mas não se dissolvem devido à presença de interações intermoleculares que impedem sua dissolução, retendo o solvente dentro de sua estrutura tridimensional (SHIBAYAMA e TANAKA, 1993; CUSSLER *et al.*, 1993). A estrutura dos géis depende das propriedades químicas das substâncias básicas (monômero, solvente), da concentração dos reagentes, dos parâmetros de síntese, como pH e temperatura, e das condições de solubilidade durante a formação do gel (SOUSA, 1997).

Um gel pode apresentar sua estrutura com dois aspectos distintos: microreticular ou macroreticular. Na estrutura microreticular, o gel apresenta as ligações cruzadas distribuídas de maneira homogênea, com grande porcentagem destas. Na estrutura macroreticular, estas estarão distribuídas heterogeneamente. O gel com a primeira estrutura irá apresentar um menor grau de expansão no solvente se comparado com o segundo. Também, deve-se observar que os géis microreticulares terão densidades maiores que os géis macroreticulares. É na etapa de formação do gel que se determina se o gel vai ter uma estrutura micro ou macroreticular. Uma maior concentração de monômeros na solução de síntese do gel leva a um gel com cadeias maiores a qual apresenta uma estrutura mais rígida, onde as cadeias estão mais entrelaçadas. Uma maior porcentagem de agente de ligação cruzada em relação à quantidade total de monômeros, quando da síntese do gel, resulta, também, em uma estrutura mais rígida, na medida em que se têm mais ligações cruzadas por unidade de comprimento da cadeia polimérica. Um aumento na concentração total de monômeros e na porcentagem de agente de ligação cruzada resulta na obtenção de um gel com estrutura que se aproxima cada vez mais de uma estrutura microreticular (SOUSA, 1993).

Essa estrutura ou rede tridimensional é estabilizada por forças intermoleculares formadas por ligações covalentes, entrelaçamento físico, complexos iônicos, ligações de hidrogênio, interações de van der Waals e/ou interações hidrofílicas (GEHRKE, 1993).

Há diversas formas de se realizar as ligações cruzadas nos géis, como, por exemplo, reticulação por radiação ou por reações químicas (RATNER *et al.*, 1996). As reações de reticulação por radiação utilizam feixe de elétrons, raios gama, raio-X ou luz ultra-violeta para excitar os elétrons dos reagentes e formar a estrutura reticulada. Para as reações químicas são usados agentes químicos na reticulação, os quais têm que ter no mínimo funcionalidade igual a dois e pequena massa molar se comparado com a cadeia do polímero.

Devido a interações moleculares causadas pelas ligações primárias, secundárias e pelo entrelaçamento da cadeia, várias propriedades se tornam visíveis em uma escala macroscópica. Tais propriedades dependem fortemente das interações polímero-solvente e polímero-polímero.

As propriedades que fazem do gel um importante recurso em várias áreas incluem sua capacidade de sorção, cinética de expansão, permeabilidade a solutos dissolvidos, propriedades superficiais (adesividade), características mecânicas, propriedades óticas e biocompatibilidade ou toxicidade *in vivo*. Uma das mais importante dessas propriedades é o grau de expansão, uma vez que a maioria das outras propriedades é diretamente influenciada por esta (GEHRKE, 1993; FREITAS e CUSSLER, 1987a; FREITAS e CUSSLER, 1987b).

O grau de expansão pode ser representado pelo grau de expansão mássico ou volumétrico. O grau de expansão mássico (GEM) pode ser definido como sendo a razão da diferença de massa entre o gel expandido (M_{GE}) e o gel seco (M_{GS}) pela massa do gel seco (SOUSA, 2005).

$$GEM = \frac{M_{GE} - M_{GS}}{M_{GS}} \quad (2.4)$$

Enquanto que o volumétrico (GEV) pode ser definido como sendo a relação entre a diferença de volume do gel expandido (V_{GE}) pelo volume do gel seco (V_{GS}) e o volume de gel seco.

$$GEV = \frac{V_{GE} - V_{GS}}{V_{GS}} \quad (2.5)$$

O grau de expansão vai depender do tipo de solvente a que o gel vai estar em contato. Durante essa expansão, o volume do gel aumenta até que se atinja o equilíbrio termodinâmico, no qual os potenciais químicos do solvente dentro e fora do gel são balanceados. Uma explicação generalizada para entender esse comportamento é a hipótese do balanceamento entre as forças de repulsão e de atração entre as cadeias poliméricas, as moléculas do solvente e as cadeias poliméricas com as moléculas do solvente. Essas forças surgem da combinação de quatro forças intermoleculares: iônica, hidrofílicas/hidrofóbica, van der Waals e ligações de hidrogênio. Quando uma força repulsiva, por exemplo, de natureza eletrostática, sobrepõe às forças atrativas o volume do gel aumenta até se atingir um equilíbrio, conhecido como equilíbrio de expansão (KOKUFUTA, 1993).

2.3 ASPECTOS TERMODINÂMICOS DOS GÉIS

A termodinâmica de géis descreve o fenómeno de expansão e contração quando um gel polimérico é colocado em contato com um solvente. A expansão de um gel é uma consequência prática da afinidade de sua estrutura química com o solvente, na medida em que o gel não se dissolve, ele simplesmente interage e absorve o solvente. Durante a expansão, o volume do gel aumenta até o equilíbrio, no qual o potencial químico do solvente no gel e do solvente na vizinhança do gel se iguala devido às interações gel-solvente e à elasticidade da rede polimérica. Caso o gel possua grupos ionizáveis em sua cadeia então será adicionado às contribuições anteriores o termo iônico, que irá balancear as forças iônicas dentro e fora do gel. Na medida em que a rede se expande, as cadeias poliméricas são alongadas e exercem uma força em oposição à expansão.

Um ponto a ser discutido é o mecanismo de expansão do gel. Termodinamicamente, a expansão do gel quando em contato com um solvente é resultado de uma variação de energia livre, ΔG . Essa variação de energia é, por sua vez, a soma de dois termos: o termo de mistura (ΔG_m) e o termo elástico (ΔG_{el}). O primeiro está relacionado com a variação de energia livre decorrente da interação gel-solvente e do processo físico de mistura ideal dos dois componentes e o segundo com a reação da rede do gel devido à expansão. Quando o gel entra em equilíbrio com o solvente, tem-se

$$\Delta G = \Delta G_m + \Delta G_{el} = 0 \quad (2.6)$$

Quando o gel está em contato com uma solução compatível, o mesmo absorve o solvente para que o potencial químico dentro e fora dele se iguale. Isto leva a uma variação negativa do termo de mistura. Entretanto, ao absorver o solvente, o gel expande e esta expansão imprime tensões à rede polimérica, ocasionando uma variação positiva de ΔG_{el} . O novo equilíbrio se dará, então, quando o decréscimo de ΔG_m for igual ao acréscimo de ΔG_{el} .

Se o gel possuir grupos ionizáveis em sua estrutura polimérica, então o pH e a força iônica do solvente irão contribuir para a expansão ou contração do gel, o que acrescentará o termo iônico (ΔG_i) na Equação (2.6), ficando assim a energia livre do sistema dependendo de três termos, conforme mostra a Equação (2.7)

$$\Delta G = \Delta G_m + \Delta G_{el} + \Delta G_i \quad (2.7)$$

A variação do volume está intimamente relacionada com a elasticidade do gel. Quanto mais elástico for o gel, maior será sua variação de volume. Nos géis, quando se aumenta a concentração de monômero total e a porcentagem de agente de ligação cruzada em um dado volume de síntese, as cadeias poliméricas se tornam mais próximas e isto faz com que haja uma diminuição na elasticidade e, conseqüentemente, uma menor expansão do gel (SOUSA, 1993).

Considere, por exemplo, a passagem de um gel polimérico do estado expandido para o estado contraído. Na realidade o que diferencia o estado expandido do contraído é a natureza das interações existentes. No estado expandido, as interações preferenciais são do tipo polímero-solvente. Ao passar para o estado contraído pode-se dizer que houve “quebra” das interações polímero-solvente dando preferência às interações polímero-polímero e solvente-solvente, o que vem de certa forma justificar a contração do sistema.

2.4 HIDROGÉIS

Uma classe especial dos géis são os hidrogéis, que também são polímeros tridimensionais com ligações cruzadas e que absorvem uma quantidade considerável de solvente, no caso a água, devido a sua forte afinidade com a mesma e com a maioria das soluções aquosas. Na prática, os polímeros na sua forma não reticulada podem ser solúveis em água. Nos géis, a forte interação intermolecular entre as cadeias impede a formação de uma solução polimérica verdadeira, com isso, os hidrogéis se expandem em contato com a água sem se dissolver, sendo essa expansão de volume limitada pelo grau de reticulação e entrelaçamento das cadeias poliméricas (FREITAS, 1986).

Os hidrogéis podem ser classificados dependendo do seu método de preparação e carga iônica (RATNER *et al.*, 1996). Baseado no método de preparação, eles podem ser: homopolímeros, copolímeros e polímero de cadeia interpenetrada. Os hidrogéis homopolímeros são polímeros com cadeia reticulada de um único tipo de monômero hidrofílico principal, enquanto os copolímeros são compostos de dois ou mais tipos de monômeros, onde pelo menos um deles deve ser hidrofílico. Os polímeros de cadeia interpenetrada ou IPN (*Interpenetrating Polymers Network*) são hidrogéis preparados a partir da expansão de um gel em uma solução contendo um segundo monômero que é então reticulado dentro da cadeia do primeiro, ficando suas cadeias entrelaçadas em nível molecular, sob a ação de ligações de hidrogênio induzidas por

complexos moleculares formados por grupos que atuam como doadores e receptores de hidrogênio (ZHANG *et al.*, 2004a).

Em relação à carga iônica dos géis eles podem ser neutros, aniônicos ou catiônicos dependendo de seus grupos laterais.

Além da classificação anterior, os hidrogéis podem ainda ser classificados como gel físico ou gel químico (HOFFMAN, 2002). O primeiro ocorre quando a rede polimérica é mantida junta por entrelaçamento molecular, por forças secundárias, como, por exemplo, ligação de hidrogênio ou forças hidrofóbicas. Os hidrogéis físicos não são homogêneos, uma vez que os aglomerados de entrelaçamento molecular, as associações hidrofóbicas ou iônicas podem criar regiões não homogêneas. O outro tipo de hidrogel é o químico, que também possui a rede polimérica estabilizada por ligações físicas e, principalmente, por ligações covalentes. Esse tipo de polímero pode ser sintetizado com a reticulação de polímeros solúveis em água ou por conversão de polímeros hidrofóbicos em hidrofílicos seguido de uma reticulação. A hidrofobia e a hidrofilia pode ser determinada pelos grupos laterais e pela porcentagem desses grupos na cadeia polimérica (MARK *et al.*, 1992).

Assim como os hidrogéis físicos, os químicos não são homogêneos. Eles normalmente possuem regiões de baixa absorção de água e de alta densidade de ligações cruzadas, conhecidas como aglomerados, que estão dispersos em regiões de grande absorção de água e em regiões onde a densidade de ligação cruzada é baixa. Isso pode ser devido à agregação de agentes reticulantes hidrofóbicos, levando à formação de um aglomerado de alta densidade de entrelaçamento.

Existem diferentes estruturas macromoleculares possíveis para os hidrogéis físicos e químicos (HOFFMAN, 2002). Como exemplo pode-se citar: rede reticulada ou entrelaçamento de homopolímeros lineares e de copolímeros lineares; complexos formados por ligações de hidrogênio e redes hidrofílicas estabilizadas por regiões hidrofóbicas. Os hidrogéis também podem se apresentar em várias formas físicas, dependendo de sua aplicação, como, por exemplo: em pó; em “*pellets*”; matriz prensada (pílulas ou cápsulas de ingestão oral); micropartículas (para tratamento de feridas); revestimento (para implantes); membranas e etc..

A quantidade de água nos hidrogéis irá determinar a absorção e a difusão de solutos por meio da rede polimérica. Poros podem ser formados por separação de fase durante a síntese do gel ou podem existir como microporos dentro da própria rede do polímero. Determinar a quantidade e o tamanho dos poros é de grande importância na aplicação desses hidrogéis em processos de separação ou concentração de macromoléculas.

Essa quantidade de água pode ser classificada segundo o tipo de ligação formada durante sua absorção, descrita a seguir. Quando o hidrogel seco começa a absorver água, as primeiras moléculas de água que entram na matriz irão hidratar a maioria dos grupos polares e hidrofílicos. Este tipo de ligação é conhecido como “primeira ligação da água”. Quando os grupos polares são hidratados, a rede se expande e expõem os grupos hidrofóbicos, que também podem interagir com as moléculas de água, formando assim as “ligações secundárias da água”. As ligações primárias e secundárias da água podem ser juntas classificadas como “ligação total da água”. Após os sítios polares e hidrofóbicos terem interagido com as moléculas de água, a rede polimérica irá absorver uma quantidade de água adicional, devido a uma força osmótica realizada pela rede em direção à diluição infinita. Esta expansão adicional é restringida pelas ligações cruzadas covalentes, levando assim a uma força de retenção elástica na cadeia. Com isso o hidrogel atingirá o equilíbrio de expansão. A expansão causada pela água adicional que foi absorvida, após os grupos iônicos, polares e hidrofóbicos terem se tornado saturados, é chamada de “água livre”. Assumi-se que essa a água livre preenche os espaços vazios da rede polimérica (HOFFMAN, 2002).

2.5 GÉIS RESPONSIVOS

A capacidade dos géis de se expandirem em solventes específicos é um dos mais importantes e fascinantes fenômenos que nos permite explorar os princípios que descrevem as interações moleculares de polímeros e biopolímeros. A cadeia polimérica pode mudar seu volume em resposta a mudanças no ambiente em que se encontra, tais como: temperatura, pH, composição do solvente, tensão mecânica, campo elétrico, luz e etc. (DUSEK, 1993).

Da mesma forma que nos outros polímeros, a conformação da cadeia dos géis é responsável pelas várias propriedades físico-químicas. Quando a conformação é reversivelmente controlada por um estímulo externo, essa mudança deve levar a uma alteração das propriedades do polímero tanto em solução quanto em estado gel. Polímeros que mudam suas propriedades de forma reversível por um estímulo externo são conhecidos como polímeros estímulo-responsivos ou apenas polímeros responsivos (IRIE, 1993).

Particularmente, no caso do grau de expansão, uma grande mudança no volume pode ocorrer induzida por uma mudança infinitesimal no meio, sendo de grande relevância em aplicações específicas, como a liberação controlada de medicamentos. Esta descoberta de que a transição de fases dos géis pode ser afetada por outras variáveis tem sido reconhecida não só do

ponto de vista científico, mas também de engenharia. Essa transição significa que uma mudança infinitesimal em uma variável intensiva do meio, como temperatura ou pH, pode gerar uma enorme mudança nas propriedades extensivas, como o volume (FREITAS, 1986; SHIBAYAMA e TANAKA, 1993).

Todas essas mudanças são reversíveis, ou seja, o gel pode repetir o ciclo expansão-contracção diversas vezes, sem um limite inerente no tempo de vida desse gel. Na verdade, experiências têm mostrado que a transição de fases do gel têm sido realizada por mais de 500 vezes, mantendo suas propriedades estáveis, para diversos tipos de géis responsivos (GEHRKE, 1993).

Como visto anteriormente, as interações moleculares ditam o tamanho macroscópico e o formato dos polímeros. Uma vez que essas interações são funções da temperatura, concentração e composição polimérica, composição do solvente, pH e concentração de íons, a transição de fases dos géis pode ser induzida controlando-se um ou alguns desses parâmetros. Como o grau de expansão, diretamente ligado à transição de fases, é responsável por muitas propriedades físicas do gel, então a variação do volume em resposta a algum estímulo externo também provoca mudanças nessas propriedades, como, por exemplo, cinética de absorção, permeabilidade da rede polimérica, tamanho dos poros, etc.. Devido a essa possibilidade, esses géis que apresentam este tipo de comportamento vêm sendo muito usados em áreas como a medicina e a farmacologia, entre outras (SHIBAYAMA e TANAKA, 1993; HOFFMAN, 1987; PEPPAS *et al.*, 2000; GEHRKE, 2000; HUANG e WU, 1999; KIM *et al.*, 1992; KOPECEK, 2003; ZHANG e WU, 2004).

2.5.1 GÉIS TERMOSENSÍVEIS

Os géis que apresentam a transição de fases como função da temperatura, ou seja, eles possuem uma grande variação no grau de expansão para uma pequena mudança nesse parâmetro são conhecidos como termossensíveis e são provavelmente os mais estudados dentre os géis que respondem a algum estímulo externo (FREITAS, 1986; FREITAS e CUSSLER, 1987a; FREITAS e CUSSLER, 1987b).

Para a síntese de um gel termossensível, pelo menos um dos componentes do sistema polimérico (monômero ou até mesmo o agente reticulante) deve possuir uma relação entre a sua solubilidade e a variação de temperatura. Assim, para se obter um gel que mude seu grau de expansão de forma drástica com a mudança de temperatura, um dos componentes do gel deve ser insolúvel acima ou abaixo de determinada temperatura, ou seja, deve ser um sistema de solução

de temperatura crítica inferior (LSCT – *lower critical solution temperature*) ou superior (UCST – *upper critical solution temperature*), respectivamente (BROMBERG e RON, 1998).

Géis que possuem um comportamento LCST reduzem seu volume com o aumento da temperatura, ou seja, ocorre a separação de fases. Já os géis que contraem com a redução da temperatura possuem um comportamento de sistema UCST. Na Figura 2.3 tem-se a representação dos sistemas LCST e UCST.

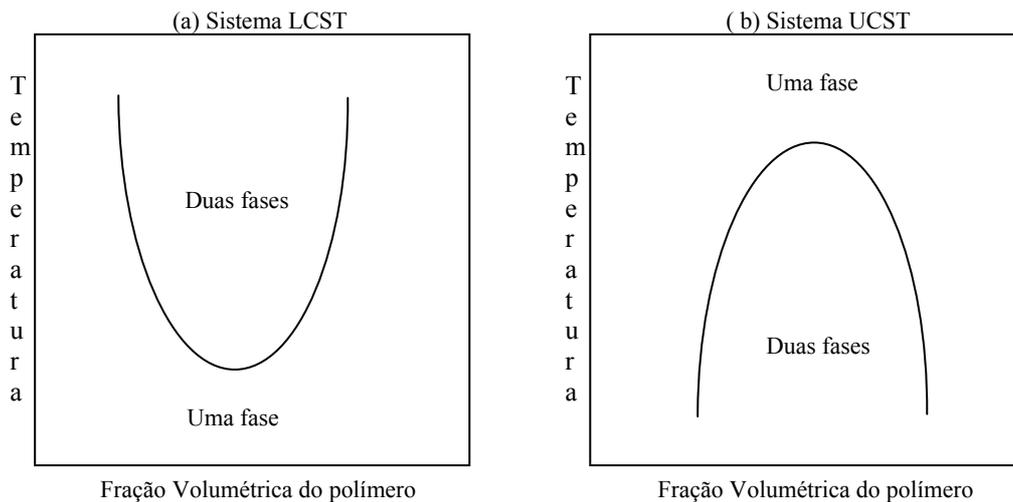


Figura 2.3: Diagrama de fases ilustrativo para um sistema: (a) LCST e (b) UCST.

Para polímeros com comportamento de fase LCST, a temperaturas abaixo da temperatura crítica, onde tem-se apenas uma fase, as ligações de hidrogênio formadas entre os segmentos hidrofílicos da rede polimérica e as moléculas de água são dominantes, elevando assim sua dissolução (ou expansão). Com o aumento da temperatura acima da temperatura crítica, as interações entre os segmentos hidrofóbicos tornam-se mais fortes, enquanto as ligações de hidrogênio enfraquecem. Isso leva a uma contração do gel, resultando em um estado onde as interações polímero-polímero e solvente-solvente são preferenciais. Hidrogéis com sistema LCST possuem sua cadeia polimérica composta por grupos moderadamente hidrofóbicos ou possuem uma mistura de grupos hidrofílicos e hidrofóbicos (QIU e PARK, 2001).

Alguns autores dividem os hidrogéis termossensíveis em dois grupos baseados na origem de sua termossensibilidade em solução aquosa (KOST e LANGER, 2001). O primeiro grupo é baseado nas interações polímero-água, especialmente os efeitos do balanceamento das interações específicas hidrofóbicas-hidrofílicas, e nas configurações dos grupos laterais. Já o segundo grupo tem como base as interações polímero-polímero em contrapartida às interações polímero-solvente.

Estudos com géis termossensíveis vêm mostrando que é possível sintetizar géis com diferentes temperaturas de transição de fases. Polímeros que se contraem com um aumento de temperatura, por exemplo, podem ser modificados por copolimerização com polímeros específicos. Comonômeros hidrofílicos aumentam a temperatura de transição de fases, enquanto os hidrofóbicos causam o efeito oposto (SHIBAYAMA e TANAKA, 1993; VIHOLA *et al.*, 2005; EECKMAN *et al.*, 2004). Vale ressaltar que cada sistema gel-solvente possui um valor de temperatura crítica determinado (caso o gel seja termossensível). Essa variação da temperatura de transição de um dado sistema está diretamente relacionada com a magnitude da interação entre o polímero e o solvente no qual ele se encontra. Quanto maior a interação, maior será a temperatura de transição, o que fica óbvio que, dependendo do tipo de solvente e da natureza do polímero, têm-se interações de natureza e de intensidade diferentes.

2.5.2 GÉIS SENSÍVEIS AO pH

Se um gel contém grupos ionizáveis, ele se torna sensível ao pH, uma vez que o grau de ionização é determinado por esse parâmetro (SHIBAYAMA e TANAKA, 1993). Hidrogéis pH-sensíveis possuem grupos pendentes ácidos (exemplos: ácido carboxílico, ácido sulfônico) ou básicos (exemplo: sais de amônio) que podem ser receptores ou doadores de prótons, dependendo do pH do meio. Esses polímeros, que possuem um grande número de grupos ionizáveis, são chamados de polieletrólitos. A Figura 2.4 esquematiza a ionização dos grupos pendentes em função do pH da solução (QIU e PARK, 2001).

Os géis que expandem seu volume com o aumento do pH são chamados de géis polieletrólitos aniônicos (poliácidos - exemplo: poli(ácido acrílico)), enquanto os géis que expandem com a redução do pH são chamados de polieletrólitos catiônicos (polibases).

A ionização dos polieletrólitos aniônicos ou catiônicos é semelhante à ionização de espécies monoácidas ou monobásicas. Porém, devido aos efeitos eletrostáticos exercidos pelos grupos adjacentes, a ionização desses polieletrólitos é mais difícil, resultando em uma constante de dissociação aparente e diferente dos monoácidos e das monobases.

Assim, a quantidade de grupos ionizáveis no gel irá determinar o grau de expansão do mesmo a um determinado valor de pH. Em géis aniônicos, por exemplo, a pH's acima do valor do pKa, os grupos ácidos se ionizam e a cadeia expande devido, principalmente, à repulsão eletrostática entre as cadeias poliméricas, que possuem a mesma carga elétrica. Para pH's abaixo do pKa não há ionização dos grupos ácidos ocorrendo um favorecimento das interações polímero-polímero mantendo o gel na forma contraída.

2.5.4 GÉIS SENSÍVEIS A MEIOS BIOQUÍMICOS

Recentemente, vários esquemas têm sido desenvolvidos onde o gel possui um comportamento de fase frente a um tipo particular de molécula presente no meio. Quando essas moléculas entram no gel, o elemento ativo em seu interior converte as mesmas em outras moléculas ou formam complexos, que perturbam o equilíbrio do gel, induzindo assim a uma expansão ou contração (SHIBAYAMA e TANAKA, 1993).

2.5.5 GÉIS SENSÍVEIS A OUTROS ESTÍMULOS

Géis que apresentam diferentes comportamentos de fase frente a campos elétricos, a tensões mecânicas, a composição do solvente e ultra-som também vêm sendo muito estudados, tanto em relação a transição de fases quanto a sua utilização nas diversas áreas tecnológicas e medicinal (SHIBAYAMA e TANAKA, 1993). Um exemplo é a utilização para liberação de insulina, onde géis, ou uma mistura de gel com partículas magnéticas são usadas para liberar continuamente a insulina quando sujeitos a um campo magnético (KOST e LANGER, 2001).

2.6 APLICAÇÕES DE POLÍMEROS E DE GÉIS POLIMÉRICOS

Desde a descoberta dos polímeros, muitos estudos vêm sendo realizados para ampliar sua capacidade de aplicação. A grande maioria desses polímeros está no nosso dia a dia e podem ser divididos em classes de materiais como a borracha, plásticos, fibras, revestimentos, adesivos e géis poliméricos. Sacos plásticos feitos de polietileno, painéis com revestimento de Teflon, pneus de carro e o Isopor são alguns desses materiais poliméricos que estão no nosso cotidiano.

Os géis também têm sido muito utilizados em diversas áreas como na agronomia, na purificação de água residual, na imobilização de enzimas, na separação e concentração de soluções e também na área médica como músculos artificiais, como matriz para regeneração e suporte a tecidos vivos, como sensores biológicos e como dispositivos para liberação controlada de fármacos (HOFFMAN, 1987; OKANO *et al.*, 1990; OKANO *et al.*, 1993; SIEGEL *et al.*, 1991; HIRASA *et al.*, 1991; UMEMOTO *et al.*, 1991; FREITAS e CUSSLER, 1987a.; FREITAS e CUSSLER, 1987b.; TORRES e FREITAS, 1991; QIU e PARK, 2001; LEE e MOONEY, 2001; RADERSMA *et al.*, 2005; LANGER, 1990; WU *et al.*, 2005; DASH e CUDWORTH, 1998). Algumas dessas aplicações serão comentadas a seguir.

2.6.1 PROCESSO GEL

Esse processo se baseia em dois fatos: primeiro que os géis poliméricos absorvem várias vezes seu peso em água, excluindo solutos de alta massa molar, tais como proteínas; segundo, que o volume desses géis, como dito anteriormente, é dependente da temperatura, de tal forma que eles podem ser facilmente regenerados e reusados (FREITAS, 1986; FREITAS e CUSSLER, 1987b). A Figura 2.5 mostra um diagrama simplificado desse processo. Pequenas partículas de gel são adicionadas a uma solução de macromoléculas. Essas partículas se expandem absorvendo o solvente, mas excluindo o soluto. A solução resultante (refinado), agora concentrada, é separada por filtração do gel expandido. Esse gel é, então, regenerado por um pequeno aumento na temperatura, que provoca uma contração do mesmo, liberando o solvente absorvido (extrato). Esse gel contraído, após ser separado do extrato, está pronto para ser usado novamente. Esse processo combina a seletividade dos géis, devido ao entrelaçamento das moléculas e a densidade das ligações cruzadas, juntamente com seu comportamento de fase, responsável pela variação abrupta do volume com a temperatura.

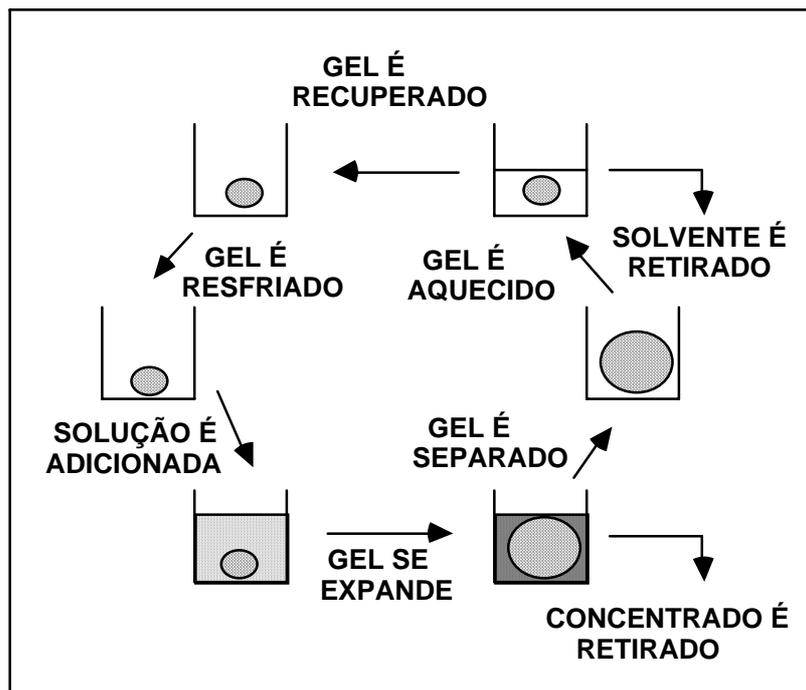


Figura 2.5: Diagrama representativo do processo gel.

Esse processo é efetivo para proteínas e outras macromoléculas, não apresenta problemas de *scale-up* e pode ser operado sob condições mais brandas, evitando com que o soluto perca suas propriedades físico-químicas e biológicas (FREITAS e CUSSLER, 1987a).

2.6.2 ÁREA MÉDICA

A medicina é outra importante área onde os polímeros estão sendo aplicados e vários estudos estão sendo realizados para expandir a potencialidade desses materiais. Especificamente para o uso na medicina, esses materiais poliméricos são conhecidos como biopolímeros ou biomateriais. Uma definição mais específica de biomaterial é dado por Langer e Peppas (LANGER e PEPPAS, 2003) como sendo substâncias contidas em sistemas terapêuticos ou de diagnóstico que estão em contato com tecidos ou fluidos biológicos. Ou ainda, o termo biomaterial pode ser usado para descrever materiais provenientes de fontes biológicas ou para descrever materiais usados em terapias no corpo humano. Esses biomateriais podem ser de diversos materiais: metais, cerâmicos, vidros, polímeros naturais ou sintéticos, géis poliméricos ou ainda a mistura de dois ou mais desses materiais em um único dispositivo (GRIFFITH, 2000).

Os biomateriais são usados em muitas preparações biomédicas e farmacêuticas, e são importantes em dispositivos extracorporal, que vai desde lentes de contato até materiais para hemodiálise e implantes, como, por exemplo, de válvulas cardíacas e de ossos. A utilização dos polímeros vem crescendo muita nessa área substituindo materiais clássicos como os metais. Um exemplo da gama de aplicação desses materiais na medicina é que em meados da década de 90 eram encontrados por volta de 8000 diferentes tipos de dispositivos médicos, 2500 produtos de diagnósticos e 40000 preparações farmacêuticas diferentes, todos usando biomateriais (LANGER e PEPPAS, 2003).

Inicialmente os polímeros usados na medicina não eram destinados a esse fim. Com a verificação de que alguns desses materiais poderiam ser usados para resolver problemas médicos, várias pesquisas foram ou ainda estão sendo realizadas com a finalidade de melhorar sua estabilidade e performance em vivo. Um exemplo dessa adaptação é o caso dos poli(anidridos) que, na década de 30, foram usados comercialmente em aplicações em tecidos. Porém, devido à instabilidade desse material, os poli(anidridos) acabaram sendo, mais tarde, usados na área médica como um polímero degradável capaz de, entre outras utilizações, liberar um fármaco no tratamento de tumores cerebrais (GRIFFITH, 2000).

Os géis também são muito usados na área médica. Por exemplo, Wu e colaboradores (WU *et al.*, 2005) estudaram o uso de um gel termossensível na liberação de proteínas, comprovando, além da sua potencialidade nessa área, interações entre o polímero e a droga, fator importante no desenvolvimento de dispositivos de liberação de fármacos. Hoffman (HOFFMAN, 2002), Griffith (GRIFFITH, 2000) e Langer e Peppas (LANGER e PEPPAS, 2003) fizeram uma breve revisão sobre o uso de polímeros, incluindo os géis, como materiais para área médica.

Alguns aspectos são muito importantes quando se usa polímero na área médica. A funcionalidade, durabilidade, biocompatibilidade e toxicidade são alguns deles. Para evitar que alguns desses aspectos mencionados sejam prejudicados, esses materiais têm de passar por um processo de esterilização e/ou de purificação onde são retiradas substâncias nocivas ao organismo ou que acarretam em uma degradação indesejada do polímero (RATNER *et al.*, 1996).

A biodegradabilidade é outro fator muito importante. Em alguns casos, se o polímero não degrada dentro do corpo, ele deve ser cirurgicamente removido, implicando em alto custo e risco para o paciente. Por isso, o uso de polímeros biodegradáveis é muito importante. Este tipo de material degrada *in vivo* em fragmentos menores que podem ser excretados pelo corpo. Como a não toxicidade é uma norma, esses produtos de degradação não podem ser tóxicos (a não ser que sejam desenvolvidos para esse fim), não devem criar nenhuma resposta inflamatória e tem que permanecer no corpo por um período de tempo razoável requerido pela aplicação.

A degradação pode ocorrer por um processo biológico ativo (participação de enzimas presentes no organismo), por meio passivo (resultado de reações químicas) ou simplesmente pela solubilização gradativa do polímero. A degradação depende fortemente de suas propriedades mecânicas afetadas pela cristalinidade, pela massa molar, pela temperatura de transição vítrea, pelo caráter hidrófobo dos monômeros e pela capacidade de expansão/contração (GRIFFITH, 2000). Por exemplo, o surgimento de fendas devido às tensões no material pode formar sítios de reações dentro do mesmo levando à degradação. A expansão e penetração de água no interior do biomaterial podem tanto gerar sítios para reações químicas quanto alterar o pH local, tornando o ambiente propício para reações ou alterando sua solubilidade.

A vantagem de se usar biopolímeros é a capacidade de manipulação/alteração dos polímeros. É possível produzir um biopolímero contendo grupos hidrofílicos específicos ou com grupos biodegradáveis, por exemplo. Ainda, modificações na superfície desses materiais com a fixação de grupos químicos específicos podem melhorar ou até mesmo trazer características como biocompatibilidade, bioatividade e características adesivas. A imposição dessas novas propriedades é importante em casos onde se deseja que o material seja reconhecido e atue em um grupo específico de células, permaneça por um maior período de tempo no local predeterminado e, também, quando se deseja reduzir problemas de rejeição. A possibilidade de realizar tais alterações se deve ao fato de que as células se comunicam com o meio externo por meio de uma membrana protéica que transmite todas as informações de fora para dentro das células. Com isso, modificando a superfície dos polímeros de tal forma que a célula reconheça a utilidade do

material para o organismo facilita em muito o desenvolvimento de novos tratamentos para enfermidades (GRIFFITH, 2000; BURES *et al.*, 2001).

Em relação aos géis poliméricos, além dos aspectos mencionados anteriormente, a termodinâmica e a transferência de massa são fundamentais no comportamento e no potencial de aplicação desse tipo de material em engenharia de tecidos e como mecanismo de liberação de drogas. Por exemplo, os hidrogéis usados em engenharia de tecidos têm de ser desenvolvidos para conterem poros grandes o bastante para acomodar o tecido vivo, ou degradar liberando fatores de crescimento e criando poros nos quais células vivas podem penetrar e proliferar. Em função disso, o conhecimento das propriedades termodinâmicas dos géis poliméricos no ambiente biológico e sua capacidade de transferência de massa é de grande importância no desenvolvimento desse tipo de sistema.

Estes dois aspectos, a termodinâmica e a transferência de massa estão diretamente relacionados com a estrutura que os géis apresentam. Vários estudos têm sido desenvolvidos na direção de se compreender o comportamento termodinâmico desses sistemas bem como os aspectos associados à permeabilidade de espécies através da rede polimérica. (SOUSA, 1993; SOUSA, 1997; SOUSA *et al.*, 1998a; SOUSA *et al.*, 1998b; OLIVEIRA *et al.*, 2004; COSTA e FREITAS, 2002, HOFFMAN, 2002; PEREIRA e FREITAS, 2000).

2.6.3 DISPOSITIVOS DE LIBERAÇÃO DE DROGAS

Enquanto novas drogas e mais fortes são desenvolvidas e pesquisadas, uma grande atenção é voltada para as formas nas quais elas são administradas. Como forma de administração pode-se entender como sendo a forma pela qual a droga é introduzida e liberada no organismo. Esses novos sistemas de administração e de liberação de drogas são conhecidos como sistema de liberação controlada de medicamentos ou DDS, do inglês *Drug Delivery Systems*.

Inicialmente os sistemas de DDS foram desenvolvidos para rotas tradicionais de administração, como oral e intravenoso, porém, recentemente ocorreu um aumento nas pesquisas que visam a utilização de rotas consideradas não tradicionais como nasal, ocular, pulmonar, vaginal, retal e transdérmica (ZHANG *et al.*, 2004b; FAREELL e HESKETH, 2002).

Idealmente, entende-se que DDS seja um sistema para liberação de um agente farmacologicamente ativo de maneira predeterminada, previsível e reprodutível a um ponto específico do organismo. Na concepção de sistemas ou mecanismos para administração ou liberação desses agentes, a obtenção de um nível constante do mesmo no organismo é, geralmente, um objetivo. A administração de novas drogas por via oral ou intravenosa coloca a

droga em contato com seu ponto alvo, porém, por um curto período de tempo, sendo assim necessária uma nova dosagem. Ou seja, em sistemas de administração ditos convencionais, a concentração da droga na corrente sanguínea aumenta quando a droga é tomada, sendo essa concentração reduzida em um período curto de tempo.

Toda droga administrada deverá ter uma concentração máxima no sangue abaixo do nível tóxico ao organismo e acima do nível onde não há efeito efetivo da mesma. Por métodos convencionais de liberação, há a necessidade de várias dosagens para se manter a concentração abaixo do nível tóxico e acima do nível de eficiência a fim de que o remédio cause o efeito desejado. Essa faixa de concentração é conhecida como nível terapêutico e pode ser vista esquematicamente na curva de farmacocinética representada na Figura 2.6. A curva ilustra a administração da droga por meios convencionais e pela utilização do DDS.

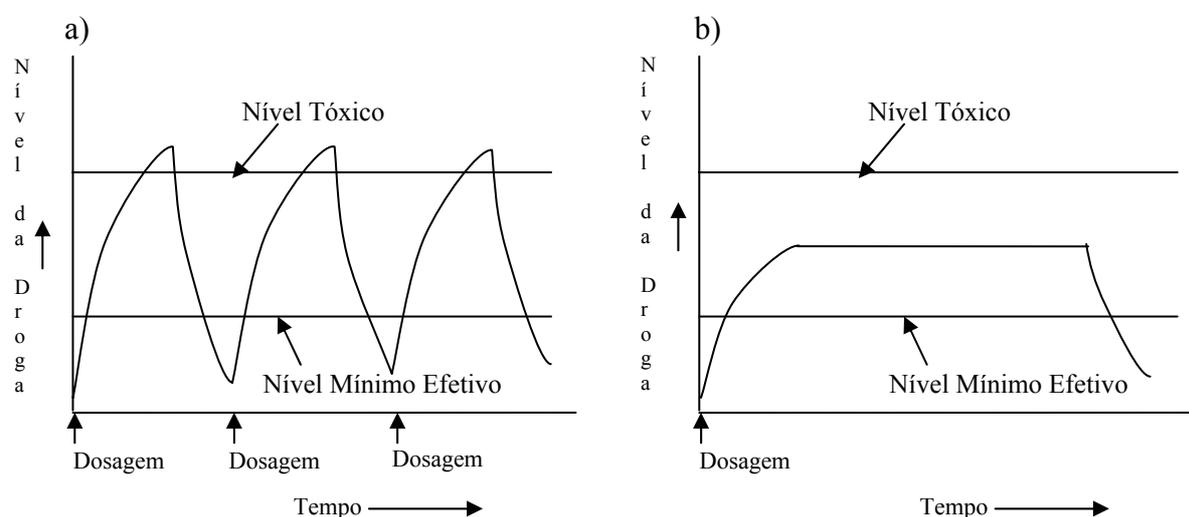


Figura 2.6: Representação esquemática da curva farmacocinética:
(a) método tradicional e (b) DDS.

Como pode ser visto na Figura 2.6 (b), o uso de sistemas de liberação controlada de drogas mantém a droga dentro do nível terapêutico com apenas uma única dose do medicamento.

Além dessa vantagem, o sistema de DDS pode direcionar a liberação do fármaco em um ponto específico do organismo ou grupo de células; servir de facilitador na absorção da droga por mucosas e células; proteger o agente ativo de condições severas do organismo e de enzimas; diminuir a quantidade de fármaco ingerido pelo paciente e, principalmente, reduzir o tempo para o tratamento clínico, uma vez que a concentração do fármaco permanece constante dentro do nível terapêutico por um tempo maior (FAREELL e HESKETH, 2002; KOST e LANGER, 2001; RATNER *et al.*, 1996; LANGER e PEPPAS, 2003).

Um dos objetivos em liberar a droga em um local predeterminado é evitar reações adversas caso a mesma seja liberada em outro lugar. Por exemplo, a dissolução do ácido acetilsalicílico e vários outros medicamentos no estômago podem causar irritação no local, levando ao desconforto do paciente (FAREELL e HESKETH, 2002).

Alguns materiais estão sendo usados e pesquisados para o desenvolvimento de mecanismos de liberação de medicamentos como, por exemplo, os materiais cerâmicos (SOUSA *et al.*, 2006). Porém, os materiais mais usados são os polímeros, principalmente devido a versatilidade, biocompatibilidade, biodegradabilidade, possibilidade de se modificar suas características adicionando ou removendo grupos específicos e também devido a possibilidade de se projetar mecanismos ou sistemas diferentes de liberação de drogas.

Essas formas pelas quais um agente ativo pode ser liberado a partir de polímeros podem ser classificadas de acordo com o mecanismo que controla a liberação (RATNER *et al.*, 1996; GARCIA, 2002; LANGER e PEPPAS, 2003). Elas podem ser vistas na TABELA 2.1 e serão discutidas a seguir.

Tabela 2.1: Tipos de sistemas de liberação controlada de medicamento e seus mecanismos controladores da taxa de liberação.

Tipos de Sistema	Mecanismo Controlador da Taxa de Liberação
Controlado pela Difusão	
Dispositivos por reservatório (membranas)	Difusão através da membrana.
Dispositivos monolíticos	Difusão através do seio (<i>bulk</i>) do polímero.
Controlado pela Penetração de Água	
Sistema osmótico	Transporte osmótico da água através de uma membrana semipermeável.
Sistema por expansão	Penetração de água em um polímero seco.
Controlado Quimicamente	
Sistemas monolíticos	Por erosão ou pela combinação de erosão com difusão.
Sistemas com grupos pendentes	Combinação entre a hidrólise do grupo pendente e a difusão através do polímero.

2.6.3.1 MECANISMOS CONTROLADOS POR DIFUSÃO

Dois dispositivos fundamentais são usados nesse mecanismo, nos quais a taxa de liberação da droga é controlada por difusão. São eles: dispositivos monolíticos e os controlados por membrana.

Em um dispositivo monolítico o agente terapêutico é disperso em uma matriz polimérica e a liberação é controlada pela difusão através da matriz. A difusão vai depender da solubilidade da droga no polímero, sendo considerado dois casos: no primeiro, o fármaco se apresenta abaixo do limite de solubilidade e está dissolvido uniformemente no polímero; no segundo caso, o agente está presente bem acima de seu limite de solubilidade e também está disperso de maneira uniforme na matriz.

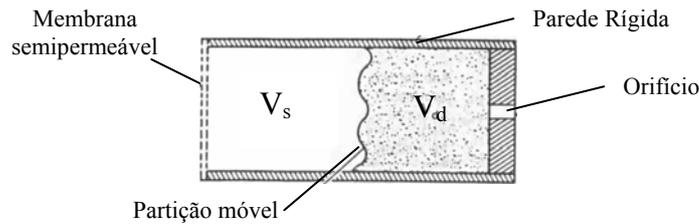
Já nos dispositivos controlado por membranas, o agente ativo está contido em um compartimento envolto por uma membrana polimérica que pode ou não ser porosa e que controla a difusão da droga para o ambiente. Exemplos desse tipo de mecanismo são os contraceptivos implantáveis e os transdérmicos, onde a membrana do dispositivo controla a difusão da droga para fora do mesmo. Essa droga penetra na pele e atinge a corrente sanguínea.

2.6.3.2 MECANISMOS CONTROLADOS PELA PENETRAÇÃO DE ÁGUA

Nesse tipo de mecanismo a taxa de liberação é controlada pela taxa de penetração de água no dispositivo. São de dois tipos: bomba osmótica e controlada pela expansão da matriz.

Nos dispositivos do tipo bomba osmótica o agente osmótico está contido dentro de uma câmara rígida e separada da droga por uma partição móvel. Um dos lados do compartimento rígido é uma membrana semipermeável. Quando o dispositivo é imerso em um ambiente aquoso, a água entra no dispositivo através da membrana aumentando o volume do compartimento osmótico que por sua vez exerce uma pressão sobre a parte móvel, forçando o agente ativo a sair por meio de um orifício. A Figura 2.7 mostra esquematicamente dois desse tipo de dispositivo.

Nos dispositivos controlados pela expansão do polímero, o agente é disperso uniformemente em uma matriz hidrofílica reticulada, no estado sólido seco. Quando em contato com um ambiente aquoso ela expande. Devido a baixíssima taxa de difusão da droga no polímero seco, nenhuma liberação ocorre até que o dispositivo esteja em contato com o meio a ser liberado, quando sofrerá a expansão. Com essa expansão, a droga se difunde para fora do polímero. A Figura 2.8 apresenta esquematicamente esse dispositivo.



V_s = Volume do compartimento contendo o agente osmótico
 V_d = Volume do compartimento contendo a droga

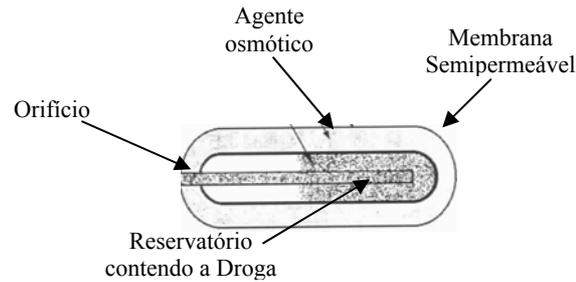


Figura 2.7: Representação esquemática de dispositivos de liberação por bomba osmótica. (Adaptado de RATNER *et al.*, 1996).

O uso de bombas osmóticas para DDS tem sido aplicado para o tratamento de doenças tais como Parkinson e Alzheimer, câncer, diabetes e problemas cardiovasculares (FAREELL E HESKETH, 2002). Já o controlado pela expansão, há, por exemplo, o Geomatrix®, um produto comercial que é administrado por via oral. Esse dispositivo é feito de matriz polimérica de hidroxipropil metil celulose comprimida em forma de tablete, com dois lados revestidos com uma membrana impermeável. Esse revestimento afeta a expansão da matriz modificando a cinética de liberação da droga (RATNER *et al.*, 1996).

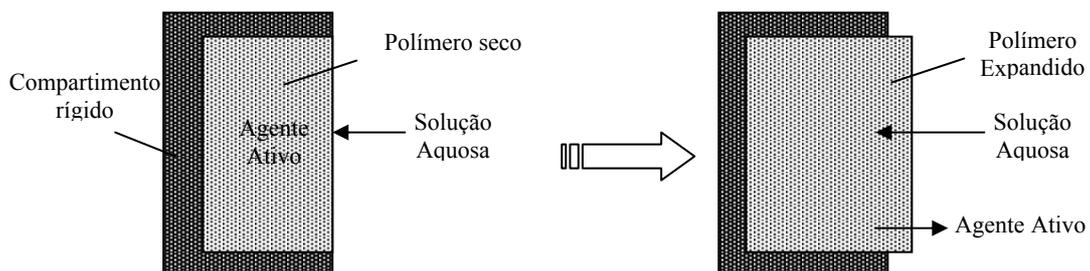


Figura 2.8: Representação esquemática de um dispositivo de liberação controlada pela expansão do polímero. (Adaptado de RATNER *et al.*, 1996).

2.6.3.3 MECANISMOS CONTROLADOS POR AGENTES QUÍMICOS

Nesse tipo de mecanismo a droga é liberada devido à degradação do polímero no paciente. Essa degradação pode ocorrer por enzimas, por reações químicas ou pela água. A liberação da droga por polímeros biodegradáveis pode ocorrer por três mecanismos diferentes, representados na Figura 2.9.

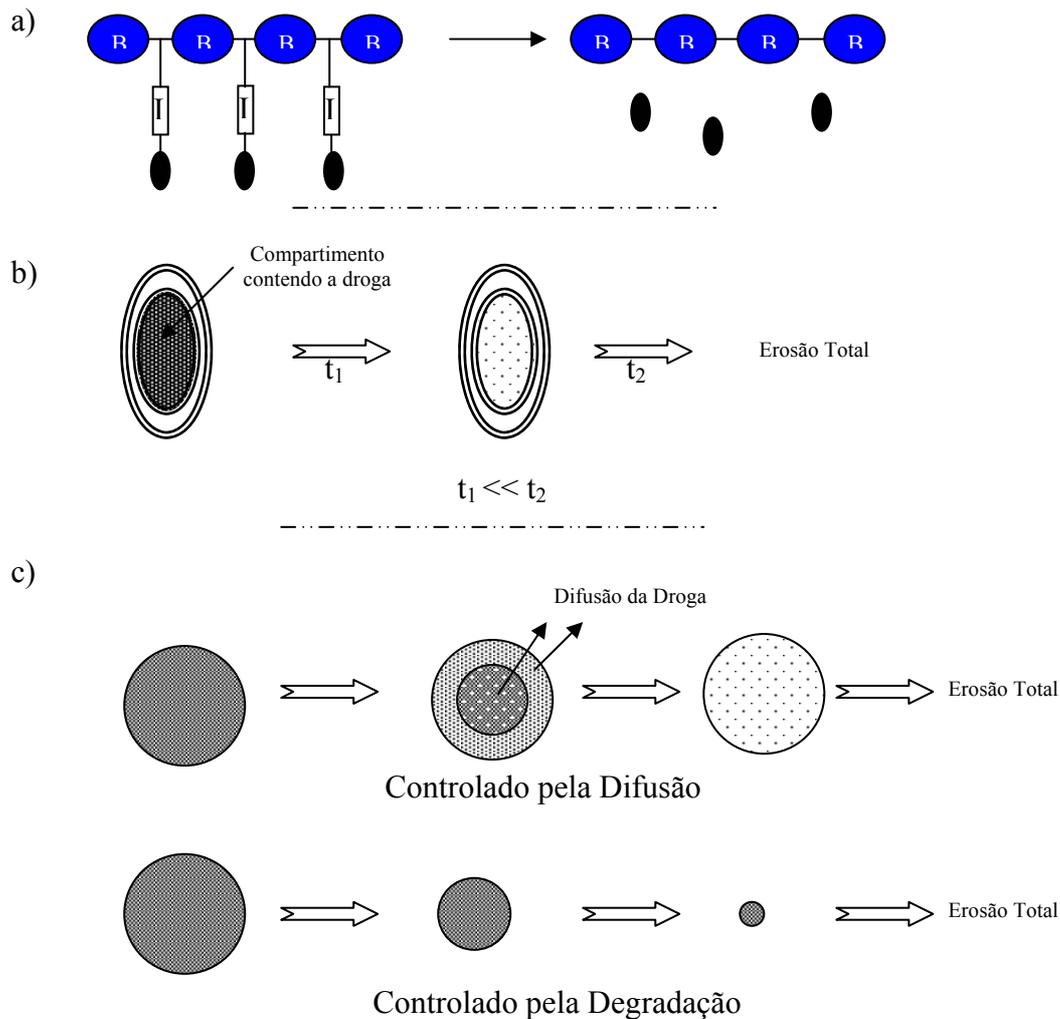


Figura 2.9: Representação esquemática de mecanismos de liberação de drogas controlados quimicamente. (Adaptado de RATNER *et al.*, 1996).

No mecanismo (a) da Figura 2.9, o agente ativo (●) é ligado covalentemente à cadeia de um polímero biodegradável (B), onde, a liberação da droga ocorre com o rompimento das ligações (I) entre o polímero e a droga. Devido ao não interesse de liberar a droga com fragmentos do polímero, a força das ligações “I” deve ser significativamente menor que a força da ligação entre as moléculas do polímero “B”, ou seja, mais reativa.

Esse mecanismo de liberação pode ocorrer de duas formas: na primeira, o polímero ligado à droga é insolúvel em água e é usado como implantes subcutâneo ou intramuscular; na segunda, o polímero ligado a droga é solúvel em água e é aplicado quando se deseja liberar em um ponto aquoso específico (RATNER *et al.*, 1996).

No mecanismo (b) da Figura 2.9, o agente ativo está contido dentro de um compartimento envolto por uma membrana bioerosiva. A liberação do fármaco pode então ser controlada pela difusão através da membrana, igual ao mencionado anteriormente, porém com a vantagem da biodegradabilidade. Nesse caso, a membrana só é degradada depois da completa liberação da droga para o organismo de forma a evitar uma super dosagem do medicamento. Um dispositivo que usa esse tipo de mecanismo é o Capronor® (RATNER *et al.*, 1996) projetado para liberar hormônios a uma taxa constante durante um ano, enquanto a completa degradação só ocorrerá em três anos.

No mecanismo (c), a droga é dispersa uniformemente em um polímero biodegradável e sua liberação é controlada pela difusão ou pela degradação ou ainda pela combinação dos dois. No primeiro caso a degradação do polímero ocorre de maneira aproximadamente constante e a uma taxa muito menor que a taxa de difusão da droga para fora da matriz. No segundo caso, onde a liberação da droga é controlada pela degradação, a droga está dispersa uniformemente em uma matriz polimérica que degrada a uma taxa relativamente maior que a taxa de difusão do soluto para o organismo. Assim, a droga é liberada ao mesmo tempo em que a matriz é degradada e pode ser controlada pelo caráter hidrofílico do polímero, ou seja, se a matriz polimérica for hidrofóbica, a taxa de penetração da água em seu interior será muito menor que a taxa de degradação da superfície, limitando assim a liberação da droga pela degradação da superfície. Mas caso a matriz seja hidrofílica a degradação ocorrerá em toda a extensão do polímero.

A taxa de degradação pode ser modificada com a adição de grupos químicos especiais que aceleram ou retardam essa degradação. Exemplos de aplicação desse mecanismo são os dispositivos para liberação de hormônios compostos de poli(orto ester) ou poli(anidridas), entre outros (RATNER *et al.*, 1996).

As diferenças individuais da fisiologia dos pacientes fazem com que a degradação desses polímeros seja realizada preferencialmente pela água, uma vez que os níveis de enzimas diferem entre os indivíduos e entre as respostas celulares do meio em que se encontra. Porém, em usos mais específicos, a degradação por enzimas é mais aconselhável (LANGER e PEPPAS, 2003; RATNER *et al.*, 1996).

Esse tipo de mecanismo com polímeros biodegradáveis tem uma vantagem e desvantagem em relação aos demais tipos de dispositivo. A vantagem é que não há a necessidade de remoção cirúrgica do dispositivo e a desvantagem é a possibilidade de ocorrer a degradação e liberação do medicamento mais rápida que o esperado, ocasionando efeitos colaterais indesejáveis.

Apesar desses sistemas de liberação e administração de drogas descritos anteriormente terem se tornado importantes em diversas áreas de pesquisa e com os avanços significativos na teoria e metodologia de aplicação, eles ainda não representam dispositivos ideais de tratamento de enfermidades. Isso porque, apesar desses dispositivos serem capazes de manter a liberação do fármaco a uma taxa constante e por um período de tempo longo se comparado com métodos convencionais, eles ainda possuem a desvantagem de não interromper a liberação com o desaparecimento da enfermidade. Para interromper a liberação do medicamento pode-se retirar o dispositivo por intervenção cirúrgica (caso possível), o que seria de grande incômodo e alto custo para o paciente.

A fim de superar essas desvantagens, o uso de hidrogéis responsivos tem sido proposto, principalmente pelo fato desses géis absorverem uma grande quantidade de água, de possuírem uma natureza elástica similar a de tecidos naturais, por apresentarem biocompatibilidade e, principalmente, por terem a capacidade de controlar a taxa de liberação da droga em função de estímulos externos e das condições do meio em que se encontra. Ou seja, como algumas manifestações de doenças alteram parâmetros do organismo tais como pH, temperatura, concentração de substâncias e etc., esses hidrogéis responsivos têm a capacidade de alterar suas propriedades de transferência de massa, alterando o nível ou a cinética de expansão em resposta a uma ou mais dessas mudanças (OH *et al.*, 2004; LANGER e PEPPAS, 2003; ZHANG e WU, 2004) liberando a droga de acordo com flutuações metabólicas ou na presença de certas substâncias no corpo (QIU e PARK, 2001).

Esses hidrogéis, quando aplicados em DDS, são conhecidos como sistemas reguladores, e são divididos em auto-reguladores ou externo-reguladores (RATNER *et al.*, 1996). Nessa classificação, os externo-reguladores podem alterar a liberação da droga apenas em resposta a uma intervenção externa, enquanto os auto-reguladores a fazem sem interferência externa.

Exemplos de intervenções externas são: campo magnético, ultra-som, campo elétrico e irradiação. Nesses casos a taxa de liberação da droga pode ser aumentada ou reduzida de acordo com a vontade do paciente, bastando variar um desses parâmetros. Por exemplo, colocando esferas magnéticas dispersas em uma matriz polimérica contendo o agente terapêutico, ao oscilar o campo magnético ao redor do polímero, a liberação da droga é significativa e reversivelmente

alterada. Os sistemas externo-reguladores podem ser também usados de forma que o polímero degrade lentamente com a alteração de algum desses estímulos, como é o caso de polímeros degradáveis que tem a taxa de degradação alterada na presença de ultra-som. Este último sistema pode ser utilizado em implantes para liberação de insulina (RATNER *et al.*, 1996; KOST e LANGER, 2001).

Diferente dos dispositivos externo-reguladores, os auto-reguladores são capazes de alterar a liberação da droga em resposta a mudanças no ambiente em que se encontram, como, por exemplo, pH, temperatura, substâncias químicas e biológicas. Exemplo desse tipo de dispositivo é o uso da enzima glicose-oxidase ligada a uma matriz polimérica (gel ou membrana) onde, na presença de uma certa concentração de açúcar, ocorre uma reação formando ácido glucônico, reduzindo assim o pH do microambiente, ocasionando a expansão do gel (no caso de géis polibásicos) e a liberação da insulina. Com a redução da quantidade de glicose no ambiente o pH volta a subir contraindo o gel e impedindo a saída de insulina para o meio externo (RATNER *et al.*, 1996).

Os dispositivos auto-reguladores também são conhecidos como dispositivos com mecanismo *on/off* de controle de dosagem da droga, graças ao seu comportamento de fase que permite ou não a difusão do fármaco através da estrutura desses géis. Essa capacidade de difusão é controlada pela fração volumétrica de poros, pelo tamanho dos mesmos e por suas interconexões, além do tamanho da droga e das interações polímero-droga. Por isso, se o gel estiver expandido, seus poros estarão mais abertos, deixando passar uma maior quantidade da droga para o meio, enquanto que se os poros estiverem mais fechados, de tal forma que fiquem menores que o tamanho das moléculas a serem liberadas, estas últimas ficariam retidas no gel (WU *et al.*, 2005). Os fatores que controlam as características dos poros são: composição da rede polimérica (quantidade de monômeros); densidade de ligações cruzadas; afinidade entre polímero-solvente e as condições do meio (HOFFMAN, 2002; SOUSA, 1993).

Dos polímeros responsivos com grande potencial como mecanismos de liberação controlada de medicamentos, os pH-sensíveis, termossensíveis, seus copolímeros e seus polímeros de cadeia interpenetrada (IPN) são os que têm sido mais pesquisados ultimamente (ALVAREZ-LORENZO *et al.*, 2005; ZHANG *et al.*, 2004b; OH *et al.*, 2004; CHU *et al.*, 2004; WU *et al.*, 2005).

As pesquisas com esses polímeros responsivos têm se dado em diferentes escalas de tamanhos, que vai de centímetros a nanômetros (GAO *et al.*, 2005; LEOBANDUNG *et al.*, 2002; FOSS *et al.*, 2004). Essa redução no tamanho dos polímeros se dá para superar um dos problemas que alguns desses materiais possuem quando em escala maior: o fato de possuírem

respostas de expansão e contração lentas e a fragilidade mecânica. Vale ressaltar que essas duas limitações dependem de alguns fatores como condições de síntese, quantidade de reagente (monômero, agente de ligação cruzada e iniciador) e o solvente usado (ZHANG e WU, 2004; HUANG e WU, 1999).

2.7 GÉIS P(*N*-iPAAm), P(MAA) e P[(*N*-iPAAm)-co-(MAA)]

Entre os géis responsivos pode-se citar os géis poli(*N*-isopropilacrilamida), o poli(ácido metacrílico) e seus copolímeros. Esses géis, objeto de estudo desta pesquisa, são descritos a seguir.

2.7.1 GEL POLI(*N*-iSOPROPILACRILAMIDA) – P(*N*-iPAAm)

Os polímeros responsivos mais pesquisados ultimamente, principalmente na área de separação e concentração de soluções e de DDS, são os termossensíveis, os pH sensíveis e seus copolímeros (LOWE *et al.*, 1999; YOSHIDA *et al.*, 1999; GUTOWSKA *et al.*, 1997; SOUSA e FREITAS, 1992; SOUSA e FREITAS, 1990; MIRANDA *et al.*, 1997, MIRANDA, 1990).

Os polímeros termossensíveis são aqueles que possuem uma transição de fases em função da variação de temperatura. Essa transição de fases é caracterizada pela expansão/contração ou pela solubilidade do polímero, para uma cadeia polimérica reticulada e não reticulada, respectivamente.

Os polímeros termossensíveis mais estudados no mundo são os derivados da acrilamida (FREITAS, 1986; QIU e PARK, 2001; KOST e LANGER, 2001). A Figura 2.10 mostra a estrutura de alguns polímeros derivados da acrilamida.

As poli(acrilamidas) – P(AA) – são polímeros amorfos, solúveis em solventes polares tais como a água, soluções aquosas salinas, etilenoglicol, etc.. São polímeros de grande interesse industrial e agrícola, na área médica e em pesquisas (SILVA, 2000). Dos polímeros de acrilamida *N*-substituída o poli(*N*-isopropilacrilamida) – P(*N*-iPAAm) – é provavelmente o mais estudado (QIU e PARK, 2001; OOYA *et al.*, 2005; XUE *et al.*, 2000).

O P(*N*-iPAAm), sintetizado pela primeira vez por Freitas (FREITAS, 1986) é um hidrogel termossensível com LCST por volta de 33°C, ou seja, abaixo desta temperatura o hidrogel encontra-se no estado expandido quando em contato com água. Com o aumento da temperatura acima da LCST o gel sofre uma contração abrupta, expulsando a água de seu interior.

Derivados das Acrilamidas

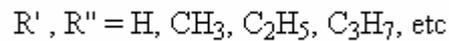
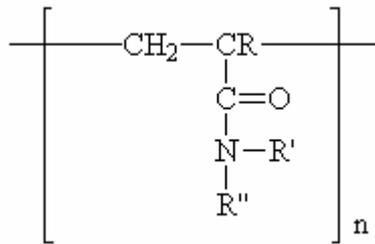
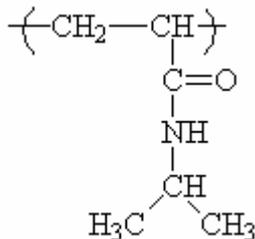
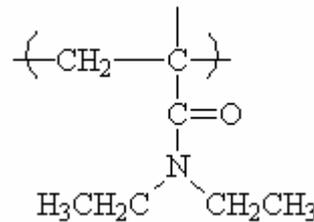
Poli(*N*-isopropilacrilamida)Poli(*N,N*-dietilacrilamida)

Figura 2.10: Fórmula estrutural de derivados das poli(acrilamidas).

A transição de fases do poli(*N*-isopropilacrilamida) é o resultado do balanceamento entre grupos hidrofílicos e hidrofóbicos presentes na cadeia polimérica (DIEZ-PEÑA *et al.*, 2002a; DIEZ-PEÑA *et al.*, 2002b). Isto é, com a redução da temperatura o caráter hidrofílico se sobrepõe ao hidrofóbico e vice-versa (ZHANG *et al.*, 2004a).

Com base nisso, a estrutura e as propriedades do P(*N*-iPAAm) podem ser alteradas modificando-se a quantidade de grupos hidrofílicos ou hidrofóbicos ou a quantidade de cargas elétricas na cadeia polimérica (LIN *et al.*, 2005). Além dessas modificações, alterações na quantidade ou no tipo de agente de ligação cruzada, na temperatura de síntese e no tipo de iniciador também resultam em mudanças nas características desse gel polimérico (RATHJEN *et al.*, 1995; SILVA FILHO, 2005).

A capacidade de incorporar várias propriedades em uma única matriz, como, por exemplo, sensibilidade à temperatura e ao pH, biocompatibilidade e maior resistência mecânica, é de grande valia na fabricação de dispositivos inteligentes de DDS, onde um hidrogel pode ser conectado a um biosensor que irá responder a rápidas mudanças nas condições biológicas externas (LANGER e PEPPAS, 2003; SUZUKI *et al.*, 2001; XIA *et al.*, 2005). A incorporação

dessas propriedades se dá com a copolimerização de dois ou mais monômeros hidrofílicos ou hidrofóbicos com propriedades específicas, ou na síntese de um gel com cadeias interpenetrantes (IPN).

Alvarez-Lorenzo e co-autores (ALVAREZ-LORENZO *et al.*, 2005), sintetizaram um hidrogel IPN contendo quitosana e P(*N*-iPAAm) para formar um gel que continuou sensível à temperatura e que incorporou a biocompatibilidade, características da quitosana. Já Feil e colaboradores (FEIL *et al.*, 1992) sintetizaram um gel com três monômeros, sendo eles o *N*-iPAAm, o dietil amino etil metacrilato – DEAEMA – e o butil metacrilato – BMA – para incorporar, além da termo-sensibilidade, características de sensibilidade ao pH e maior estabilidade mecânica ao gel. As duas últimas características são conseqüências dos dois últimos monômeros, respectivamente. O objetivo do trabalho foi estudar a influência do pH e da temperatura na expansão do gel.

Outros estudos procuraram verificar a compatibilidade do gel P(*N*-iPAAm) com o organismo vivo, a fim de consolidar sua aplicação em sistemas de liberação controlada de medicamentos (VIHOLA *et al.*, 2005; MALONNE *et al.*, 2005).

Vihola e co-autores, por exemplo, estudaram a citotoxicidade de géis P(*N*-iPAAm) em culturas de células intestinais e do pulmão em função da concentração polimérica, do tempo e temperatura de incubação, entre outros fatores, obtendo resultados de baixa ou nenhuma toxicidade, ao contrário de seu monômero que apresentou um certo grau de toxicidade. Malonne e colaboradores também não encontraram nenhum grau de toxicidade em seus experimentos preliminares em ratos.

2.7.2 GEL POLI(ÁCIDO METACRÍLICO) – P(MAA)

A inclusão da sensibilidade ao pH ao gel P(*N*-iPAAm) é de grande interesse em estudos e pesquisas, principalmente pela grande potencialidade como mecanismos de liberação controlada de medicamentos. Esse fato se deve a possibilidade da sensibilidade ao pH poder ser usada como forma de realizar a liberação da droga em pontos específicos, como no intestino, protegendo o agente ativo das condições severas de pH do estômago. Dos vários géis pH-sensíveis estudados, um com grande potencial em DDS é o poli(ácido metacrílico) - P(MAA) -, investigado por muitos grupos científicos (NAKAMURA *et al.*, 2004; ZHANG e WU, 2004; BRAZEL e PEPPAS, 1996; YOSHIDA *et al.*, 1999; GARAY *et al.*, 2000; MUROGA *et al.*, 1999; SOUSA *et al.*, 2005; QUIJADA-GARRIDO *et al.*, 2005; DÍEZ-PEÑA *et al.*, 2002a).

O poli(ácido metacrílico) – P(MAA) – é um composto hidrofílico que possui uma transição de fases pH-dependente, ou seja, dependendo do pH pode-se apresentar na forma expandida ou contraída. Esse comportamento de fase só é possível porque o P(MAA) possui grupos carboxílicos em sua cadeia polimérica, ilustrado na Figura 2.11, sendo então um poliácido.

Poli(ácido metacrílico)

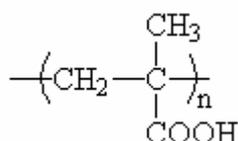


Figura 2.11: Fórmula estrutural do poli(ácido metacrílico).

O processo de expansão e contração é devido a ionização desses grupos carboxílicos. Em soluções com pH abaixo do pKa do P(MAA), aproximadamente 5,5, os grupos carboxílicos (–COOH) não ionizam, mantendo a rede polimérica no estado contraído. Com o aumento do pH acima do valor do pKa os grupos carboxílicos ionizam (–COO⁻) ocorrendo a repulsão eletrostática da cadeia e, conseqüentemente, a expansão do gel.

O grau de expansão do poli(ácido acrílico) e de outros poliácidos vai depender da força iônica da solução em contato e do grau de ionização da cadeia, ou seja, se a cadeia for pouco ionizada a expansão é menor, caso contrário a expansão é maior (ZHANG e PEPPAS, 2002; PRIOR-CABANILLAS *et al.*, 2005).

Assim como os estudos da citotoxicidade de géis contendo *N*-iPAAm, há também estudos que procuram verificar o citotoxicidade de géis contendo o ácido metacrílico (FOSS e PEPPAS, 2004). Esses estudos são importantes no desenvolvimento de dispositivos DDS, pois ajudam a verificar a biocompatibilidade do dispositivo com o organismo vivo, prevenindo o surgimento de efeitos colaterais mais graves.

O estudo de DDS com esses géis responsivos se tornou tão promissor que além das drogas tradicionais, procurou-se estudar dispositivos capazes de liberar e/ou proteger peptídeos, proteínas, hormônios e até vetores virais para tratamento genético (FAREELL e HESKETH, 2002).

Além da vantagem terapêutica citada anteriormente, há também um interesse econômico e comercial envolvido nas pesquisas e desenvolvimento de novos sistemas de liberação controlada de medicamentos. Devido ao longo tempo e aos altos investimentos para o desenvolvimento e comercialização de novas drogas, principalmente devido a modificações de

leis sanitárias, as indústrias farmacêuticas estão procurando manter as patentes que estão vencendo, patenteando novos mecanismos de liberação para essas drogas. Contudo, a viabilidade comercial dessa estratégia depende de investimentos em divulgação, mostrando que os sistemas DDS são mais vantajosos que as formulações tradicionais de liberação e mantendo o preço baixo o bastante para garantir a concorrência no mercado (RATNER *et al.*, 1996; GEHRKE, 2000).

2.7.3 GEL POLI[(*N*-ISOPROPILACRILAMIDA)-*co*-(ÁCIDO METACRÍLICO)] – P[(*N*-iPAAm)-*co*-(MAA)]

A utilização do monômero ácido metacrílico junto com o *N*-isopropilacrilamida, em uma mesma matriz polimérica, seja na forma gel, IPN ou blendas, tem sido objeto de estudo de muitos grupos de pesquisa (DÍEZ-PEÑA, *et al.*, 2002c; BRAZEL e PEPPAS, 1995; ZHANG e PEPPAS, 2001; GARAY *et al.*, 2000), principalmente por essa matriz apresentar uma forte sensibilidade com o pH externo. Normalmente, em pH's acima de 5,5 os grupos carboxílicos do MAA se ionizam expandindo a cadeia polimérica, caso seja um gel ou um IPN, atingindo o equilíbrio de expansão. Este equilíbrio vai depender do pH e da composição do meio em que está inserido, da composição da cadeia polimérica e de tratamento prévio dessa matriz (HUANG e WU, 1999; DÍEZ-PEÑA *et al.*, 2002b; PRIOR-CABANILLAS *et al.*, 2005; SOUSA *et al.*, 2005).

A influência de que um tratamento prévio modificaria a expansão dos polímeros P[(*N*-iPAAm)-*co*-(MAA)] foi verificada no trabalho de Prior-Cabanillas e colaboradores (PRIOR-CABANILLAS *et al.*, 2005). No trabalho, os autores verificaram que o tratamento desses géis poliméricos em soluções com pH 7,0 e 2,0 influencia tanto no equilíbrio de expansão quanto na cinética de expansão desses hidrogéis, que também são influenciados pela temperatura e pela composição da cadeia polimérica. Este tratamento consistiu em colocar os géis em soluções com pH's diferentes (pH 7 e pH 2) durante 48 horas para atingir o equilíbrio de expansão, e então secos. Para verificar a cinética de expansão, esses géis secos foram colocados para expandir em solução com pH fixo de 7,0 e o grau de expansão monitorado com o tempo.

O comportamento de expansão desses géis pode ser explicado pelos efeitos que as interações hidrofílicas, iônicas e, principalmente, as ligações de hidrogênio causam na estabilidade polimérica. Essas ligações de hidrogênio são formadas entre os grupos amida (receptor de elétrons) e os grupos carboxílicos (doador de elétrons) do *N*-iPAAm e do MAA, respectivamente, e vão depender das proporções desses dois monômeros presentes na cadeia e do meio em que se encontra. Além de influenciar na cinética de expansão desses géis, as ligações de

hidrogênio entre esses grupos pendentes também influenciarão na estabilidade térmica desse copolímero (DÍEZ-PEÑA *et al.*, 2002b; DÍEZ-PEÑA *et al.*, 2002c; DÍEZ-PEÑA *et al.*, 2002d; DÍEZ-PEÑA *et al.*, 2002e).

A sensibilidade à temperatura também é uma característica desses copolímeros, porém, tal propriedade é mais acentuada em copolímeros com uma maior quantidade de *N*-iPAAm (BRAZEL e PEPPAS, 1995; DÍEZ-PEÑA *et al.*, 2002b), onde as interações hidrofóbicas entre segmentos da cadeia polimérica se tornam mais acentuadas que as interações hidrofílicas entre os grupos poliméricos e o solvente.

Todas essas propriedades fazem dos copolímeros de P[(*N*-iPAAm)-co-(MAA)] apresentarem um grande potencial como sistema de liberação controlada de medicamentos, estudado por alguns pesquisadores. Sousa e colaboradores (SOUSA *et al.*, 2005), por exemplo, estudaram a influência de alguns parâmetros na incorporação de um hipertensivo catiônico (Diltiazem hydrochloride – Dil.HCl) em géis de P[(*N*-iPAAm)-co-(MAA)]. Foram três os parâmetros estudados: composição de *N*-iPAAm e de MAA na cadeia polimérica; tratamento prévio desses géis (histórico de expansão) e a concentração da droga na solução. Além disso, foi verificada também a liberação dessa droga em três meios diferentes: água Milli-Q; fluido gástrico simulado (pH 1,2) e tampão fosfato (pH 7,0). Nesse trabalho foi determinado que existe uma maior interação entre a droga e o polímero contendo uma maior quantidade de MAA do que em polímeros contendo uma maior quantidade de *N*-iPAAm.

2.8 DIABETES E DDS PARA INSULINA

As propriedades dos hidrogéis de expandirem em água, soluções tampão, soluções fisiológicas, e ainda de alguns destes géis possuírem certos grupos funcionais ao longo de sua estrutura tridimensional, que os tornam sensíveis às condições do meio, fazem com que eles apresentem grande potencial em sistemas de liberação de medicamentos. O uso destes hidrogéis responsivos como DDS se deve as suas características de expansão e contração com mudanças nas condições do meio em que se encontram, sendo usados como dispositivos auto-reguladores ou *on/off*. Além disso, a capacidade que esses hidrogéis possuem de proteger a droga das condições severas de pH do estômago (em torno de 1 a 2) e liberá-las no intestino, onde possui um pH mais próximo do neutro (entre 5 e 7,5), fez crescer em muito o estudo de DDS via oral (FOSS *et al.*, 2004, YOSHIDA *et al.*, 1999, WHITEHEAD *et al.*, 2004; MORISHITA *et al.*, 2002; NHO *et al.*, 2005).

As proteínas e os peptídeos são os principais tipos de substâncias escolhidas para este tipo de pesquisa, principalmente por sua importância no tratamento de doenças consideradas graves, como o diabetes, que possui um tratamento à base de injeções periódicas de insulina para o controle da glicemia.

A glicose constitui a fonte obrigatória de energia para o cérebro e o controle fisiológico da glicemia reflete a necessidade de se manter o suprimento adequado de combustível na vigência de uma ingestão alimentar. A ingestão de alimentos, contudo, fornece mais combustíveis do que a quantidade imediatamente necessária, sendo o excesso de calorias armazenada na forma de glicogênio ou gordura. Durante o jejum, essas reservas de energia precisam ser metabolizadas de maneira regular. O hormônio regulador mais importante, nesse caso, é a insulina.

A faixa normal de concentração de glicose no sangue é de 80 a 90mg de glicose por 100ml de sangue, e à medida que o nível da glicemia cai para uma faixa de 50 a 70mg/100ml, o sistema nervoso central costuma ficar muito excitável, visto que esse grau de hipoglicemia sensibiliza a atividade neural. Algumas vezes aparecem várias formas de alucinações, entretanto, com mais frequência, o paciente, simplesmente, apresenta nervosismo extremo, tremores generalizados e sudorese intensa. Quando o nível de glicemia cai para faixa de 20 a 50mg de glicose/100ml de sangue, é provável a ocorrência de convulsões e perda de consciência. Se o nível de glicose cair para valores ainda mais baixo, as convulsões cessam e o paciente entra em estado de coma (GUYTON e HALL, 2002; CONTRAN *et al.*, 2000).

O controle normal da glicose no organismo é rigorosamente regulado por três processos inter-relacionados: produção de glicose no fígado, captação e utilização da glicose pelos tecidos celulares e, principalmente, secreção da insulina.

O gene da insulina é expresso nas chamadas células β das ilhotas pancreáticas. Uma substância chamada de pré-proinsulina é sintetizada no retículo endoplasmático rugoso, a partir do RNA_{mensageiro} da insulina, e liberada no aparelho de Golgi. Nesta organela, uma série de etapas químicas dá origem à insulina madura e a outros subprodutos. A seguir, tanto os subprodutos quanto a insulina são armazenados em grânulos secretários e secretados juntos após estimulação fisiológica (CONTRAN *et al.*, 2000).

O principal fator que controla a síntese e secreção de insulina, em uma pessoa considerada saudável, é o nível de glicemia no sangue. A ocorrência de uma elevação nos níveis de glicose sanguínea resulta na síntese e liberação de insulina pelas células β . Outros agentes, incluindo hormônios gastrointestinais e certos aminoácidos (leucina e arginina), estimulam a liberação de insulina, mas não sua síntese. Estes hormônios são liberados com a ingestão de

alimentos, o que explica porque a ingestão de glicose oral provoca uma maior liberação de insulina do que a mesma quantidade administrada por via intravenosa (RANG *et al.*, 2004; CONTRAN *et al.*, 2000).

A insulina é uma proteína considerada pequena, com massa molar de 5.808 (insulina humana) e é composta por duas cadeias de aminoácidos, conforme mostra a Figura 2.12, conectadas uma à outra por pontes de dissulfeto (GUYTON e HALL, 2002). Quando as duas cadeias de aminoácidos são separadas, perde-se a atividade funcional da molécula de insulina.

Ela possui um tempo de meia-vida plasmático de cerca de 6 minutos em média, de modo que é, principalmente, depurada da circulação dentro de 10 a 15 minutos. A maioria da insulina é degradada pela enzima insulinase, principalmente no fígado, em menor grau nos rins e nos músculos, e ligeiramente na maioria dos outros tecidos.

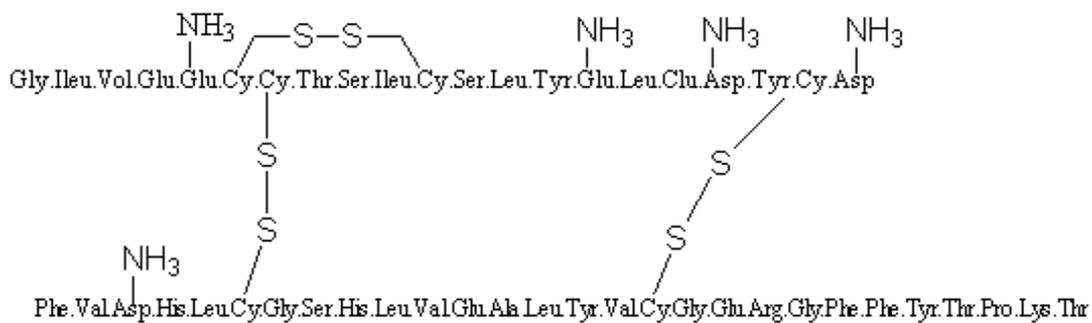


Figura 2.12: Molécula de insulina humana.

Essa rápida remoção do plasma é importante, visto que, algumas vezes, é igualmente importante desligar tão rapidamente quanto ligar as funções de controle da insulina.

A insulina é um importante hormônio anabólico. Ela é necessária para: (1) o transporte transmembrana de glicose e aminoácidos; (2) a formação de glicogênio no fígado e músculos esqueléticos; (3) a conversão da glicose em triglicerídeo; (4) a síntese de ácidos nucleicos e (5) a síntese de proteínas. Sua principal função metabólica consiste em conservar os combustíveis energéticos ao facilitar a captação e o armazenamento dos aminoácidos, dos lipídios e da glicose, além de aumentar a velocidade de transporte dessa última para determinadas células do organismo (CONTRAN *et al.*, 2000). Essas células incluem as células dos músculos estriados (incluindo as células do miocárdio), os fibroblastos e as células adiposas, representando cerca de dois terços do peso corporal. Além destes efeitos metabólicos, a insulina, juntamente com os fatores de crescimento semelhantes à insulina, iniciam a síntese de DNA em certas células e estimulam seu crescimento e sua diferenciação.

2.8.1 DIABETES

A secreção diminuída ou ausência de insulina, freqüentemente acoplada a uma redução da sensibilidade à sua ação (resistência a insulina), provoca a chamada diabetes melito, cuja prevalência está atingindo proporções epidêmicas. As conseqüências do diabetes são calamitosas, como, por exemplo (CARINO e MATHIOWITZ, 1999; GUYTON e HALL, 2002):

- Choque hipoglicêmico caracterizado por irritabilidade nervosa progressiva, desmaios, convulsões e até coma, aumento acentuado da susceptibilidade a infecções;
- Complicações vasculares podendo causar a amputação de membros;
- Desidratação celular devido à difícil difusão da glicose através dos poros da membrana celular, de modo que a pressão osmótica aumenta nos líquidos extracelulares provocando a transferência osmótica de água para fora das células;
 - Infarto do miocárdio;
 - Insuficiência renal;
 - Cegueira.

O diabetes melito é um distúrbio metabólico crônico, caracterizado por níveis elevados de glicemia, hiperglicemia, devido à deficiência de insulina. A hiperglicemia ocorre devido à liberação descontrolada de glicose pelo fígado e pela baixa captação de glicose pelo organismo. Existem dois tipos principais (RANG *et al.*, 2004; GUYTON e HALL, 2002):

1. Diabetes Tipo I, antigamente denominada de diabetes melito insulino-dependente (DMID), causado pela falta de secreção de insulina. Esse termo DMID não é usado mais hoje em dia.
2. Diabetes Tipo II, antigamente denominado de diabetes melito não insulino-dependente (DMNID), causado pela redução da sensibilidade dos tecidos-alvo ao efeito metabólico da insulina. Essa redução de sensibilidade é freqüentemente descrita como resistência à insulina.

O diabetes Tipo I é devido à ausência de produção de insulina pelas células β do pâncreas. A deficiência na produção desse hormônio pode ser causada por infecções virais, por doenças auto-imunes, por agressões ambientais ou, principalmente, por fatores genéticos, levando à destruição das células β do pâncreas. Esta doença pode desenvolver-se de maneira

muito abrupta, no período de apenas alguns dias, ocorrendo principalmente em crianças e adolescentes não obesos. São apresentadas três seqüelas principais (GUYTON e HAAL, 2002): aumento do nível de glicemia, utilização aumentada de gorduras para obtenção de energia e para a formação de colesterol para o fígado e depleção das proteínas do organismo.

O diabetes Tipo II é causada pela redução da sensibilidade dos tecidos aos efeitos metabólicos da insulina. Normalmente, os portadores são obesos e a doença surge habitualmente na vida adulta. Em contraste com o diabetes Tipo I, o Tipo II está associado a um aumento da concentração plasmática de insulina. Outras comparações podem ser vistas na Tabela 2.2.

O aumento do nível de insulina no sangue ocorre como resposta compensatória das células β do pâncreas devido à diminuição da utilização e armazenamento dos carboidratos e à conseqüente elevação do nível de glicose. Entretanto, mesmo os níveis aumentados de insulina não são suficientes para manter a regulação normal de glicose, devido à acentuada redução da sensibilidade dos tecido à insulina. Como conseqüência, verifica-se o desenvolvimento de hiperglicemia leve após a ingestão de carboidratos nos estágios iniciais da doença. Nos estágios avançados, as células β têm “exaustão”, ficando incapazes de produzir insulina em quantidade suficiente para impedir o desenvolvimento de hiperglicemia mais acentuada (GUYTON e HAAL, 2002).

A teoria do tratamento do diabetes Tipo I consiste na administração de insulina suficiente para que o paciente tenha o metabolismo dos carboidratos, das gorduras e das proteínas o mais rápido possível. A insulina é encontrada em várias formas (regular, precipitadas com zinco ou com derivados protéicos), e a principal forma de administração é por via de injeções parentais. A insulina regular tem a duração de ação de 3 a 8 horas, enquanto, as outras formas, são absorvidas lentamente do local da injeção e exercem efeitos que duram de 10 a 48 horas (GUYTON e HALL, 2002).

Tabela 2.2: Características clínicas dos pacientes com diabetes Tipo I e Tipo II.

Característica	Tipo I	Tipo II
Idade de início	Habitualmente < 20 anos	Habitualmente > 40 anos
Massa corporal	Baixa à normal	Obesidade
Insulina plasmática	Baixa ou ausente	Normal a elevada
Glicose plasmática	Aumentada	Aumentada
Sensibilidade à insulina	Normal	Reduzida
Terapia	Insulina	Perda de peso, insulina, hipoglicimiente oral

Em geral o paciente com diabetes Tipo I grave recebe a cada dia dose única de uma das insulinas de ação mais prolongada para aumentar o metabolismo global dos carboidratos ao longo dia. A seguir são administradas quantidades adicionais de insulina regular durante o dia nos momentos que o nível de glicemia tende a aumentar excessivamente, como nas horas de refeição. Assim, cada paciente recebe esquemas de tratamento individualizados (OWENS *et al.*, 2003)

Para os pacientes com diabetes Tipo II são, habitualmente, recomendadas dietas e a prática de exercícios físicos, visando obter perda de peso e reverter a resistência à insulina. Se esse esquema falhar, pode-se administrar fármacos para aumentar a sensibilidade à insulina ou para estimular a produção aumentada do hormônio pelo pâncreas. Entretanto, em muitos casos, deve-se administrar insulina exógena para regular o nível de glicose. Nestes casos, o principal problema da insulina consiste na hipoglicemia, que apesar de comum, pode causar danos cerebrais.

A insulina terapia intensiva resulta em um aumento de três vezes na ocorrência de hipoglicemia grave. O tratamento dessa enfermidade consiste em lanche ou bebida com açúcar ou, até mesmo, aplicação de glicose intravenosa.

2.8.2 ROTAS ALTERNATIVAS PARA ADMINISTRAÇÃO DE INSULINA

O tratamento do diabetes é feito com injeções periódicas de insulina, que são muito desagradáveis e dolorosas ao paciente, e requer grande dosagem para manter os níveis de glicose na corrente sanguínea dentro da faixa de concentração desejada. Essa dosagem é distribuída ao longo do dia, pois uma única dose diária não é suficiente para controlar a glicemia, sendo assim necessárias de 2 a 4 injeções por dia para melhores resultados.

Além disso, a administração da insulina por injeções subcutâneas traz efeitos colaterais, como alterações ou deformidades que ocorrem no tecido subcutâneo, as chamadas lipodistrofias, que além de anti-estéticas são responsáveis por alterações dos níveis de glicemia e hipoglicemia. Existe ainda o risco de esquecimento da administração das injeções que pode causar graves problemas (CARINO e MATHIOWITZ, 1999; TAKEI e KASATANI, 2004; <http://www.adj.org.br>).

Em vista destes problemas, pesquisadores têm procurado rotas alternativas para a administração não só da insulina, mas de outros agentes terapêuticos instáveis como, de forma geral, polipeptídeos, proteínas e polissacarídeos.

No caso específico do tratamento do diabetes, várias drogas, além da insulina, têm sido estudadas como uma forma alternativa para o controle da glicemia, como, por exemplo, fármacos que modificam a absorção da glicose e o Glucagon® que estimula a secreção de glicose pelo fígado e, conseqüentemente, a secreção de insulina (TAKEI e KASATANI, 2004).

Dos meios alternativos para administração de insulina, as rotas transdérmica, retal, vaginal, oral, pulmonar e intranasal têm sido muito pesquisadas e publicadas em periódicos especializados (FOSS *et al.*, 2004; RANKINSSOON-GANORKAR *et al.*, 1999, HUSSAIN e AHSAN, 2005; TAKEI e KASATANI, 2004; OWENS *et al.*, 2003; LEE e YALKOWSKY, 1999; CARINO e MATHIOWITZ, 1999; DORKOOSH *et al.*, 2002). Além destas rotas, há também dispositivos de liberação contínua de insulina por meio de bombas especiais, além de tratamento do diabetes com transplante de células do pâncreas e uma possível utilização de células tronco.

2.8.2.1 ROTA RETAL

A ausência de degradação enzimática local, com a insulina entrando na circulação sanguínea predominantemente via sistema linfático, é uma das vantagens que faz desta rota uma rota com potencial para liberação de insulina. Porém, a desvantagem é que a absorção da insulina por meio do reto é inconsistente e possui uma bioviabilidade baixa (4-10%) em humanos. Para suprir esse problema, diferentes substâncias para aumentar a absorção têm sido utilizadas (OWENS *et al.*, 2003).

2.8.2.2 ROTA OCULAR

O ponto chave para a liberação de insulina no sistema circulatório é o uso do sistema lacrimal para levar a droga à cavidade nasal, onde a absorção é eficiente. Colírios contendo insulina e facilitadores de absorção têm mostrado significativa redução nos níveis de glicose do sangue de animais, porém com pequena duração da atividade e baixa eficácia terapêutica. O Gelfoam® é outro dispositivo pesquisado para liberação de insulina via sistema lacrimal por Lee e Yalkowsky (LEE e YALKOWSKY, 1999), entre outros pesquisadores. Este dispositivo é uma espécie de gelatina esponjosa que é colocado no olho e vem demonstrando uma boa eficiência terapêutica.

2.8.2.3 ROTA TRANSDÉRMICA

Apesar da pele possuir uma área superficial relativamente grande (1-2m²) e de fácil acesso, ela é, de certa forma, impermeável a polipeptídios hidrofílicos e macromoleculares, como a insulina. A impermeabilidade da pele se deve principalmente à camada intercelular de

lipídios presente em suas camadas. Tentativas de otimizar a liberação de drogas por essa rota envolvem a remoção ou redução da barreira da camada de lipídios por uma variedade de métodos químicos, elétricos e físicos (OWENS *et al.*, 2003). Porém, essas inúmeras estratégias para facilitar a liberação e conseqüente absorção da insulina têm sido muito limitadas nesse tipo de rota.

2.8.2.4 ROTA INTRANASAL

A cavidade nasal oferece uma área superficial para absorção de aproximadamente 150cm², mas a principal barreira para a absorção inclui um mecanismo mucociliar de limpeza nasal e a presença de enzimas proteolíticas.

A bioviabilidade da insulina intranasal varia de acordo com o tipo, volume e concentração tanto do facilitador de absorção quanto da insulina, do tamanho, da densidade, do formato e das características do canal nasal, além de qualquer patologia presente neste local. Em humanos, quando comparados com administração via injeções parentais, a absorção de insulina é muito mais rápida, porém a bioviabilidade é pequena, sendo absorvida cerca de 20% da insulina e causando irritação nasal em certos casos (OWENS *et al.*, 2003; TAKEI e KASATANI, 2004).

2.8.2.5 ROTA PULMONAR

O sistema respiratório possui uma área de absorção grande (cerca de 140m²), o que faz da administração pulmonar de drogas muito investigada. A presença de membranas permeáveis, de uma grande quantidade de vasos sanguíneos, a ausência de sistemas mucociliares e uma administração indolor são outras vantagens deste tipo de rota (TAKEI e KASATANI, 2004).

Porém, a absorção intrapulmonar da insulina pode ser influenciada principalmente pela forma de respirar, pela presença de alguma obstrução do fluxo de ar, de doenças pulmonares, se o paciente fuma e se faz exercícios, e pela habilidade em manusear o dispositivo inalador (OWENS *et al.*, 2003).

2.8.2.6 ROTAS ORAIS

As rotas orais podem ser divididas em dois tipos (TAKEI e KASATANI, 2004): (1) oral-bucal e sublingual e (2) oral-gastrointestinal.

No primeiro, a mucosa oral oferece características atrativas para a administração de polipeptídios. A cavidade oral é de fácil acesso, possui uma área superficial consideravelmente grande com baixa atividade proteolítica e possui uma vascularização grande. Porém, na prática, a estrutura multicamada do epitélio escamoso da boca (aproximadamente 60% da área superficial

da mucosa bucal), combinado com o contínuo e variável fluxo de saliva na boca, resultam em um impasse à absorção (OWENS *et al.*, 2003). A maior desvantagem da liberação na boca é o fato da insulina entrar direto no sistema circulatório periférico, resultando na hiperinsulinemia periférica e, conseqüentemente, na hipoglicemia.

Já no uso da rota oral-gastrointestinal, diferente das rotas bucal, nasal e pulmonar, o uso de insulina via sistema digestivo evita a hiperinsulinemia periférica. Nesta rota, a insulina, ou outro tipo de droga, é liberada no estômago ou no trato intestinal, dependendo do tipo de fármaco utilizado e do objetivo a ser alcançado pelo tratamento.

No caso da insulina e de outras proteínas, um ponto negativo nessa rota é o ambiente gástrico, que possui uma quantidade de enzimas proteolíticas muito grande as quais destroem a atividade fisiológica deste tipo de fármaco. Outro ponto negativo é a existência de barreiras que impedem a absorção rápida dessas drogas pelo organismo.

Essas proteínas possuem, ainda, diferentes das drogas com baixa massa molar, uma estrutura interna complexa que ajuda a definir sua atividade biológica. Qualquer rompimento ou modificação na estrutura primária (seqüência de aminoácidos), secundária (estrutura bidimensional), terciária (estrutura tridimensional) ou quaternária (combinação de subunidades de peptídeos) pode resultar na desativação da proteína. Essas modificações podem ser causadas por pequenas mudanças no ambiente da proteína. As variáveis mais comuns que podem afetar a estrutura e estabilidade das proteínas são temperatura, pH, solvente, outros solutos e o estado de cristalinidade da proteína (CARINO e MATHIOWITZ, 1999).

2.8.3 SISTEMAS DE LIBERAÇÃO DE INSULINA

Dos meios de administração de proteínas citados anteriormente, as rotas orais ainda são os mais aceitáveis clinicamente. Porém, no caso da insulina, menos de 0.1% da insulina ingerida oralmente atinge a corrente sangüínea intacta, devido às condições severas de pH do estômago, que desnatura a proteína. Além disso, uma barreira de mucosa existente no intestino impede que a insulina seja absorvida no tempo necessário (FOSS *et al.*, 2004).

Em vista disto, várias estratégias são empregadas para suprir os problemas da rota oral-gastrointestinal para insulina. Métodos comuns são: facilitadores de transporte da insulina através da mucosa do intestino; revestimento polimérico para proteger a insulina das condições severas do estômago e também para promover uma adesão às paredes do intestino; uso de inibidores de enzimas proteolíticas; ou o uso combinado de um ou mais destas estratégias (CARINO e MATHIOWITZ, 1999).

Essa procura de novas rotas de administração de insulina tem o objetivo de reduzir ou até acabar com a necessidade de injeções diárias. A combinação destas rotas, juntamente com o uso de sistemas de liberação controlada de medicamentos, mais especificamente, mecanismos auto-reguladores, ou inteligentes, estão sendo muito empregados. Esse tipo de mecanismo tem a capacidade de adaptar a taxa de liberação de insulina em resposta às mudanças de concentração de glicose no sangue, mantendo-a dentro da faixa normal de concentração. Para esse tipo de sistema a estabilidade e o tempo de resposta do mecanismo são muito importantes e essenciais, pois apenas os sistemas estáveis poderão assegurar a confiabilidade do tratamento, e uma rápida resposta às mudanças no meio pode assegurar o controle de liberação de insulina durante a variação da concentração de glicose (CHU *et al.*, 2004).

Muitos desses mecanismos auto-reguladores baseiam-se na reação da glicose no sangue com a enzima glicose oxidase. Esta enzima pode ser imobilizada em polímeros que formam o dispositivo de liberação. A reação da enzima com a glicose produz ácido glucônico que causa uma diminuição no pH do microambiente do dispositivo. Se o polímero usado for pH-sensível e um polibásico, a redução no pH causará um aumento da repulsão eletrostática entre as cadeias do polímero, levando à sua expansão e, conseqüentemente, a liberação de insulina. Caso o polímero pH-sensível usado for um poliácido a redução no pH causará a protonação dos grupos carboxílicos e a redução da repulsão eletrostática entre os grupos ácidos e entre os grupos ácidos e os íons da solução, contraindo assim o sistema, devido à força elástica exercida pela cadeia ser maior que as forças de repulsão eletrostática. Este último tipo de dispositivo é muito usado em membranas contendo a enzima glicose oxidase e um poliácido que, ao sofrer a protonação abrirá os poros da membrana permitindo uma maior difusão da insulina para fora do dispositivo (<http://www.devicelink.com>; CHU *et al.*, 2004; ZHANG e WU, 2004; ZHANG *et al.*, 2004b). Outra forma de liberação de insulina baseada na reação da glicose com a glicose-oxidase é o estudado por Brown e colaboradores (BROWN *et al.*, 1996), onde um sistema composto de partículas de insulina, juntamente com a glicose-oxidase, é incorporada em uma matriz polimérica de etileno-vinil acetato. Nesse sistema, quando a glicose entra no dispositivo ocorre a reação da enzima com o açúcar causando a redução no pH do microambiente da matriz. Essa queda no pH aumenta a solubilidade da insulina e, conseqüentemente, há um aumento da liberação da mesma através da matriz polimérica. Uma restrição de tais dispositivos é que não podem ser usados por via oral.

O uso de polímeros contendo um poliácido como monômero também é muito pesquisado em DDS para insulina usando a rota oral-gastrointestinal como rota de administração. Esses dispositivos, contendo o poliácido seja na forma gel ou de compósito, tem a capacidade de

proteger a insulina das condições severas do estômago evitando assim sua desnaturação. Ou seja, como em pH's baixos o poliácido forma complexos devido à redução da repulsão eletrostática, ocasionando a contração da cadeia polimérica, a insulina fica protegida no interior do dispositivo que impede a penetração do suco gástrico e das enzimas para seu interior. Ao chegar na região do intestino, onde o pH local é maior que o pH do estômago, na faixa de 5 a 7,5, o dispositivo expande devido à repulsão eletrostática da cadeia polimérica, liberando a insulina no trato intestinal. Alguns dos poliácidos usados nesse tipo de dispositivo são o ácido acrílico e o ácido metacrílico (NAKAMURA *et al.*, 2004, WHITEHEAD *et al.*, 2004; NHO *et al.*, 2005; FOSS *et al.*, 2004, MORISHITA *et al.*, 2002).

Exemplo desse tipo de dispositivo é o estudado por Rankinsson-Ganorkar e colaboradores (RANKINSSON-GANORKAR *et al.*, 1999), onde foi verificada a influência da massa molar de um copolímero pH/termossensível para a regulação e liberação de insulina. Nesse estudo foi observado que dependendo da massa molar do copolímero em questão, a liberação da proteína é controlada pela dissolução da matriz (baixa massa molar), ou pelo grau de expansão da matriz e pela difusão da droga (massa molar mais alta). Ainda, com os resultados obtidos, pode-se prever o local onde a droga irá ser liberada em maior quantidade.

Apesar de muitos sistemas de liberação de fármacos já serem comercializados e usados no dia a dia, eles ainda podem ser considerados novos pelo fato de que, cada vez mais, é necessário o desenvolvimento de novos tratamentos terapêuticos e de dispositivos para que estes sejam eficazmente aplicados ao paciente, com o mínimo de efeito colateral. Sem contar que, por exemplo, há pessoas que necessitam de dispositivos especiais para que possam tomar o medicamento via oral. Para essas pessoas, o desenvolvimento de novas drogas com sistema de dissolução e dispersão rápida se faz necessária. Nesse sistema a droga se desintegra e se dissolve rapidamente na boca do paciente, acelerando a sua absorção. Esse tipo de tratamento também é importante para pessoas com dificuldade de engolir comprimidos sólidos tradicionais, no uso pediátrico e para aquelas pessoas com difícil acesso a água (GARCIA, 2002).

2.9 HIPERTENSÃO E ATENOLOL

A hipertensão é a doença cardiovascular mais comum que se tem conhecimento hoje em dia e está associada à pressão arterial elevada. A pressão arterial pode ser definida como o produto do débito cardíaco – quantidade de sangue que o coração consegue bombear (fluxo sanguíneo) – pela resistência vascular periférica (GILMAN, 1996). A resistência vascular

periférica se refere a resistência à passagem de sangue através das arteríolas pré-capilares, ou seja, está relacionada com a maior dilatação ou contração desses pré-capilares.

A hipertensão é definida de forma convencional como a pressão sangüínea maior ou igual a 140/90mmHg. Isto serve para caracterizar um grupo de pacientes com riscos de doenças cardiovasculares relacionadas à hipertensão.

Entretanto, do ponto de vista da promoção da saúde, deve-se observar que o risco de doenças cardiovasculares fatais e não-fatais nos adultos é mais baixo com pressões inferiores a 120/80mmHg. Esses riscos aumentam progressivamente com níveis mais elevados da pressão sangüínea (GILMAN, 1996).

A hipertensão arterial, quando persistente, danifica os vasos sangüíneos renais, cardíacos e cerebrais e resulta em aumento na incidência de insuficiência renal, cardíaca, de acidente vascular cerebral (AVC), infarto do miocárdio, etc. (GOLDMAN e AUSIELLO, 2005).

Apesar dos riscos da hipertensão, ainda não se conhece de forma clara a causa dessa anomalia. Em geral, a elevação da pressão arterial é causada por uma combinação de várias anormalidades. Evidências epidemiológicas indicam que a herança genética, o estresse psicológico e fatores ambientais e dietéticos podem, talvez, contribuir para o desenvolvimento da hipertensão.

A avaliação inicial da hipertensão deve enfocar três objetivos (GOLDMAN e AUSIELLO, 2005): 1- monitoramento da pressão arterial; 2- avaliação do risco cardiovascular global do paciente e 3- detecção de pistas evidenciando causas potencialmente identificáveis de hipertensão. Os dados clínicos iniciais necessários para atingir esses objetivos são obtidos através de uma história e um exame clínico metuculoso, exames de sangue e de urina e um eletrocardiograma. Em alguns pacientes, a monitoração ambulatorial da pressão arterial e um ecocardiograma fornecem dados adicionais úteis sobre o ônus tempo-integral da pressão arterial sobre o sistema cardiovascular (GOLDMAN e AUSIELLO, 2005).

O tratamento da hipertensão deve persistir por toda a vida, pelo fato de, até hoje, essa doença não ter cura. No entanto, geralmente pode ser controlada por modificações no estilo de vida do paciente e com o uso de medicamentos. O objetivo é a redução na pressão arterial e nas anormalidades metabólicas associadas para se reduzir o risco de doenças cardiovasculares e renais, sem comprometer a qualidade de vida do paciente (GOLDMAN e AUSIELLO, 2005).

Como a terapia anti-hipertensiva geralmente não é dirigida para uma causa específica, ela, necessariamente, tem de interferir nos mecanismos fisiológicos normais que regulam a pressão arterial. A terapia anti-hipertensiva é administrada a um paciente assintomático, ao qual ela não proporciona alívio direto de qualquer desconforto. Com efeito, o benefício da redução da

pressão arterial consiste em prevenir a ocorrência de doenças e a morte em algum momento do futuro. A tendência humana natural de atribuir maior peso a uma inconveniência e ao desconforto presentes do que a qualquer benefício futuro possível representa um importante problema na terapia anti-hipertensiva, que é oferecer uma terapia farmacológica eficaz e consistente durante muitos anos num esquema que o paciente deverá seguir (KATZUNG, 2006).

O tratamento farmacológico da hipertensão é feito com o uso de agentes anti-hipertensivos. Essas drogas atuam nos mecanismos que interferem a regulação da pressão arterial. Uma classificação útil desses fármacos consiste em dividi-los de acordo com o principal local regulador ou mecanismo sobre o qual atuam (KATZUNG, 2006; GILMAN, 1996), e podem ser visto na Tabela 2.3.

Como a pressão arterial é o produto do débito cardíaco pela resistência vascular periférica, ela pode ser reduzida pelas ações dos fármacos na resistência periférica e/ou no débito cardíaco. Os fármacos reduzem o débito cardíaco inibindo a contratilidade miocárdica ou reduzindo a pressão de enchimento ventricular. A redução da pressão de enchimento ventricular é obtida através de ações no tônus venoso ou no volume sanguíneo através de efeitos renais. Os agentes podem, ainda, reduzir a resistência periférica atuando na musculatura lisa para provocar o relaxamento dos vasos de resistência ou interferindo com a atividade dos sistemas que produzem a contração desses vasos (GILMAN, 1996).

Dos agentes anti-hipertensivos citados na Tabela 2.3, os antagonistas dos receptores β -adrenérgicos, ou bloqueadores β , têm recebido muita atenção clínica em virtude de sua eficácia no tratamento da hipertensão, cardiopatia isquêmica e certas arritmias. (GILMAN, 1996).

Os bloqueadores β se subdividem em cardioseletivos e não cardioseletivos de acordo com a atividade bloqueadora β -2. Os bloqueadores β atuam bloqueando os receptores β encontrados em várias partes do corpo, incluindo coração, cérebro e vasos sanguíneos. Quando esses receptores presentes no coração são bloqueados, os batimentos cardíacos diminuem e o coração bate com menos força, reduzindo a pressão sanguínea. Eles também reduzem a energia usada pelo coração para bombear o sangue pelo organismo, reduzindo assim a necessidade de oxigênio por esse órgão (<http://www.clinicalanswers.nhs.uk>).

Os antagonistas dos receptores β -adrenérgicos previne a ação de duas substâncias químicas – noradrenalina e adrenalina – que são produzidos naturalmente pelo organismo e são responsáveis, entre outras funções, pelas reações do organismo em situações de estresse, como, por exemplo, o aumento da força e da taxa de batimentos cardíacos.

Tabela 2.3: Classificação dos tipos de anti-hipertensivos e seus principais mecanismos de ação.

Categorias	Ação
Diuréticos	Reduzem a pressão arterial através da depleção do sódio corporal, diminuição do volume sanguíneo e, talvez, outros mecanismos.
Agentes Simpaticoplégicos (Simpatolíticos)	Baixam a pressão arterial através da redução da resistência vascular periférica, inibição da função cardíaca e aumento do acúmulo venoso de sangue nos vasos de capacitância (os dois últimos reduzem o débito cardíaco). Dentre os agentes simpáticos pode-se citar, entre outros, os agentes de ação central, bloqueadores ganglionares, antagonistas β -adrenérgicos (bloqueadores β) e os antagonista α -adrenérgicos.
Vaso Dilatadores Diretos	Reduzem a pressão ao relaxar os músculos lisos vasculares, dilatando, assim, os vasos de resistência e, em graus variáveis, aumentando também a capacitância.
Agentes que Bloqueiam a Produção ou a Ação da Enzima Conversora da Angiotensina	Reduzem a resistência vascular periférica e (potencialmente) o volume sanguíneo.

O atenolol é um fármaco que pertence ao grupo dos bloqueadores β cardiosseletivos e pode ser usado no tratamento anti-hipertensivo por reduzir a pressão sanguínea, no tratamento contra a angina (“dor no peito”) por aliviar seus sintomas, como tratamento da arritmia por regular os batimentos cardíacos e como tratamento de infarto do miocárdio (<http://www.sunderland.ac.uk>).

Quimicamente o atenolol pode ser descrito como (RS)-4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi) fenilacetamida. É um composto com massa molar de aproximadamente

266, relativamente polar, hidrofílico e com carga positiva em pH's acima do pH fisiológico, $\pm 7,3$ (JACOBSEN, 2001). Sua fórmula estrutural está representada na Figura 2.13.

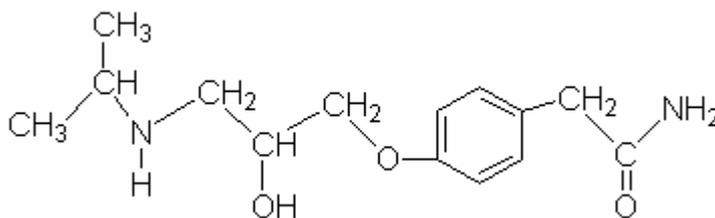


Figura 2.13: Fórmula estrutural do atenolol.

A absorção do atenolol após a administração oral é consistente, mas incompleta (aproximadamente 40-50%), com picos de concentração plasmática que ocorrem 2-4 horas após a administração da dose. Os níveis sanguíneos de atenolol são consistentes e sujeitos à pequena variabilidade. Não há metabolismo hepático significativo e mais de 90% da quantidade absorvida alcançam a circulação sistêmica inalterada. A meia-vida plasmática é cerca de 6 horas, mas pode se elevar na presença de comprometimento renal grave, uma vez que os rins são a principal via de eliminação (<http://www.ccs.ufsc.br>).

Em virtude de seu mecanismo de ação comum, as drogas anti-hipertensivas, incluindo o atenolol, tendem a produzir um espectro semelhante de toxicidade, causando efeitos colaterais tais como diarreia, náusea, depressão, cansaço, colite isquêmica, trombose, etc. (CHO e SHIN, 2004), principalmente se for administrada de forma oral.

Para evitar o desconforto desses efeitos colaterais, o desenvolvimento de dispositivos de liberação controlada desses anti-hipertensivos é vantajoso pela possibilidade em minimizar esses problemas, visto que a concentração da droga na corrente sanguínea tende a manter-se em um nível controlável por um período de tempo maior, sem o risco de haver picos excessivos na concentração da droga.

Alguns pesquisadores (CHO e SHIN, 2004; SHIN e CHOI, 2003; KIM e SHIN, 2004) propuseram o uso de uma matriz polimérica composta de etileno-vinil acetato para a liberação transdérmica do atenolol, obtendo resultados que permitem concluir, pelo menos preliminarmente, a viabilidade do uso dessa matriz polimérica para esse fim.

Vazquez *et al.* (VÁZQUEZ *et al.*, 1996) e Singh *et al.* (SINGH *et al.*, 2006) também propuseram o uso de matrizes poliméricas para a liberação controlada do atenolol. A primeira propôs o uso do hidroxipropilmetilcelulose, enquanto o segundo propôs a otimização de um dispositivo de liberação composto pelo Carbopol®, usando a metodologia de resposta de

superfície. Ambos os trabalhos obtiveram resultados positivos quanto ao objetivo e quanto à metodologia usada para a proposta sugerida.

Porém, outra forma de administração do atenolol estudada, sem ser por meio de matrizes poliméricas, foi pesquisada por Jacobsem (JACOBSEN, 2001). Nesse estudo, Jacobsem propõem o uso da *Iontophoresis*, que pode ser definida como a facilitação do transporte de compostos, em particular compostos com carga elétrica, através de membranas com a aplicação de uma diferença de potencial elétrico na membrana. O uso dessa técnica promoveu uma maior facilidade no transporte do atenolol em células *in vitro*, permitindo sua viabilidade no uso da liberação oral-bucal.

Já Zderic e colaboradores (ZDERIC *et al.*, 2002) propuseram o uso do ultra-som (*Sonophoresis*) para aumentar a absorção do atenolol e de outros anti-hipertensivos pela córnea, no tratamento do glaucoma. O princípio dessa técnica é o mesmo que na *Iontophoresis*, só que o transporte da droga é facilitado pela aplicação do ultra-som ao invés de uma diferença de potencial elétrico.

Apesar das vantagens dos dispositivos de DDS e da variedade de drogas anti-hipertensivas existentes, não é muito comum o tratamento da hipertensão utilizando uma única droga, principalmente nos casos de hipertensão moderada e grave. O fato desses grupos de fármacos atuarem por diferentes mecanismos permite a associação de drogas de dois ou mais grupos com um aumento da eficiência e, em alguns casos, diminuição da toxicidade (KATZUNG, 2006).

2.10 TRANSFERÊNCIA DE MASSA

Como visto anteriormente, existem vários dispositivos usados para a liberação de fármaco em sistemas de liberação controlada, e cada um deles é dependente de um ou mais mecanismos que controla essa liberação. O conhecimento de qual mecanismo é o dominante é muito importante para o desenvolvimento desses sistemas, uma vez que se pode prever como esse dispositivo se comportará em meios diferentes trazendo maior segurança e confiabilidade para o mesmo.

Com isso, o conhecimento dos fenômenos que influenciam na transferência de massa do sistema polímero-soluto-solvente como, por exemplo, o formato geométrico do polímero, o meio em que se encontra e o tamanho do soluto, e o desenvolvimento de modelos matemáticos que ajudam a prever essa transferência de massa tem sido amplamente estudado e publicado (NETZ

e DORFMÜLLER, 1997; LAUFFER, 1961; BRAZEL e PEPPAS, 2000; RITGER e PEPPAS, 1987; WU e ZHOU, 1998; ZHOU e WU, 1997; PEREIRA e FREITAS, 2000), sendo a teoria que abrange o fenômeno encontrado facilmente na literatura (FRISCH e STERN, 1983; COMYN, 1985; CUSSLER, 1997).

Um dos principais mecanismos estudados em sistemas de DDS é o mecanismo da difusão do soluto através do polímero para o meio. A difusão é, nesse caso, considerada a etapa limitante do processo, ou seja, mesmo que haja outros fenômenos atuando na transferência de massa, a difusão é aquela que determina a velocidade de liberação, sendo, portanto, como já mencionado, a etapa controladora.

A teoria que rege a transferência de massa é baseada na lei de Fick para difusão. De acordo com a lei de Fick, o fluxo difusivo (J) de um soluto é definido como a quantidade de soluto que passa através de um plano de referência por unidade de tempo e por unidade de área normal à direção do fluxo.

Para o estado estacionário, ou seja, independente do tempo, o fluxo difusivo J pode ser determinado pela Equação (2.8)

$$J = -D \frac{\partial C}{\partial x} \quad (2.8)$$

J é o fluxo difusivo, D é o coeficiente de difusão do soluto no meio, C é a concentração e x a distância considerada. O termo $\frac{\partial C}{\partial x}$ representa a força motriz para que o processo de difusão ocorra espontaneamente e o coeficiente de difusão D representa a dificuldade ou facilidade do soluto em se difundir para o meio, e é uma característica própria do soluto no meio específico.

O conhecimento do coeficiente de difusão é de extrema importância no cálculo do fluxo difusivo e no perfil de concentração do soluto no meio. Para a determinação dos valores de D , geralmente são utilizados dados experimentais, pois não há nenhuma teoria geral que permite, a priori, sua estimação com precisão (CUSSLER, 1997).

Outra característica do coeficiente de difusão é que ele pode ser constante ou dependente da concentração do soluto e da temperatura, além de variar fortemente com o estado físico do meio, ou seja, o coeficiente de difusão de um soluto em meio gasoso é muito maior que em meio líquido, que por sua vez é maior que em meio sólido (COMYN, 1985; CUSSLER, 1997).

A equação de Fick também se estende para o caso em que o fluxo difusivo é dependente do tempo. Nesse caso a equação que descreve o fenômeno pode ser dado pela Equação (2.9).

$$J = \frac{\partial}{\partial x} \left(D \frac{\partial C}{\partial x} \right) \quad (2.9)$$

A Equação (2.9) também é conhecida como 2ª lei de Fick.

O desenvolvimento matemático que descreve a difusão do soluto em polímeros é baseado nessa equação e a complexidade desses modelos irá depender se a difusão é considerada uni, bi ou tridimensional e da forma geométrica adotada, podendo ser plana, esférica, côncava, cilíndrica, na forma de anel e etc..

É importante, também, levar em consideração o estado físico em que se encontra o polímero, isto é, se ele está no estado de borracha ou no estado vítreo. Isso se deve principalmente ao fato de que polímeros que estejam acima da temperatura de transição vítrea (T_g) respondem mais rapidamente a mudanças em sua estrutura física do que polímeros no estado vítreo, onde as movimentações de sua cadeia ou parte dela não são suficientemente rápidas para responderem a mudanças no ambiente.

O estudo da difusão em polímeros no estado de borracha pode ser baseado em um dos dois principais modelos físicos desenvolvidos para explicar a transferência de massa em polímeros. Esses modelos são: modelos moleculares e modelos de volume livre. Ambos levam em consideração a estrutura microscópica dos polímeros no estado de borracha.

No modelo molecular é assumida a formação e "destruição" contínua e aleatória de microcavidades de tamanhos diferentes na matriz polimérica como resultado de movimentações aleatórias de segmentos do polímero. Também é levada em consideração que as moléculas que difundem no polímero podem ocasionalmente adquirir energia térmica suficiente (energia de ativação) seja por meio de colisões com segmentos do polímero na vizinhança ou por radiação para "pular" para outras cavidades vizinhas capazes de acomodarem essas moléculas.

Contudo, a movimentação difusiva só irá ocorrer se as cavidades que ficarem vazias forem ocupadas por outras moléculas do soluto. A magnitude desse fluxo irá depender da concentração de cavidades com tamanhos suficientes para receberem essas moléculas, ou melhor, para uma dada distribuição no tamanho dessas cavidades, o fluxo difusivo irá reduzir com o aumento do tamanho das moléculas do soluto (FRISCH e STERN, 1983).

Já o modelo de volume livre se baseia na teoria proposta por Cohem e Trenbull, onde a

redistribuição dos vazios na matriz polimérica é atribuída às flutuações na densidade local do polímero e não a alguma forma de energia de ativação, como acontece nos modelos moleculares.

Geralmente, o estudo da difusão de solutos em polímeros no estado de borracha, independente do modelo físico adotado, obedece ao mecanismo de transporte de massa baseado na lei clássica de difusão, isto é, na lei de Fick.

Por outro lado, a difusão de solutos em polímeros no estado vítreo é muito mais complexa que em polímeros no estado de borracha. Isso se deve, pelo menos em parte, à presença de microcavidades de vários tamanhos na matriz vítrea que afeta o transporte do soluto. Essas microcavidades estão "congeladas" na estrutura polimérica devido à reduzida mobilidade das cadeias e de segmentos do polímero, impedindo assim a formação de cavidades de tamanhos suficientes para acomodar o soluto.

Em vista disso, a difusão em polímeros vítreos pode ser classificada em três categorias diferentes (FRISCH e STERN, 1983):

1. Fickiana ou Caso I: quando a taxa de difusão é muito mais lenta que o tempo de relaxação da cadeia polimérica. Esse tempo de relaxação é o tempo que a cadeia leva para se acomodar, ou seja, entrar em equilíbrio com a presença do soluto ou do solvente. Essa nova configuração, devido à acomodação da cadeia, faz surgir a chamada frente de sorção no polímero.

2. Caso II: nesse caso a difusão é muito mais rápida se comparado com o processo de relaxação das cadeias, que ocorrem simultaneamente. É caracterizado pela formação da frente de sorção, que separa o núcleo vítreo da região expandida, e pelo surgimento de forças de compressão e tração entre estas duas regiões.

3. Difusão anômala ou não-Fickiana: ocorre quando os tempos da difusão e da taxa de relaxação das cadeias são comparáveis. Nesse caso, a sorção e o transporte de moléculas são afetados pela presença de microcavidades pré-existentes na matriz polimérica.

Matematicamente é possível prever em qual desses três casos vai cair o estudo da difusão do soluto em polímeros. Essa previsão pode ser dada pela cinética de sorção (η) que corresponde ao ganho inicial de massa do soluto pela amostra polimérica (RITGER e PEPPAS, 1987), dado pela Equação (2.10)

$$\eta = \frac{M_t}{M_{eq}} = kt^n \quad (2.10)$$

onde M_t é o ganho de massa após o tempo t , M_{eq} é a quantidade em massa de soluto que difundiu para dentro ou para fora do polímero para um tempo $t \rightarrow \infty$, k é a constante de proporcionalidade que incorpora características da rede polimérica e do soluto e n é um parâmetro que depende do mecanismo segundo o qual a difusão se processa, conhecido como expoente de difusão.

Para sistemas que obedecem a lei de Fick, o parâmetro n é igual a 0,5. Para a difusão anômala o valor de n está compreendido entre 0,5 e 1,0. O limite superior, ou seja, $n=1,0$ corresponde ao Caso II.

Porém, a análise do expoente de difusão não é suficiente para prever em que caso a difusão irá se enquadrar. Uma outra condição necessária é a análise do coeficiente de difusão. Por exemplo, se $n = 0,5$ e o coeficiente de difusão não variar com as dimensões iniciais do polímero, a difusão pode ser considerada Fickiana, caso contrário a difusão pode ser tida como anômala.

Vale ressaltar que, segundo Ritger e Peppas (RITGER e PEPPAS, 1987) a análise do expoente de difusão para verificar o mecanismo de transferência de massa no sistema polímero-soluto, na liberação do soluto para o meio, só é válida, com uma boa aproximação, para os primeiros 60% de massa de soluto liberada a partir da matriz polimérica com formato plano e considerada a liberação unidimensional. E que, apesar de alguns pesquisadores usarem a análise da Equação (2.10) para outras geometrias que não a planar (por exemplo, cilíndrica e esférica), ela só permite uma boa aproximação para os 15 a 20% da massa inicial liberada.

Ainda, segundo os mesmo autores citados anteriormente, pode-se prever novos limites inferiores para o expoente n da Equação (2.10) para geometrias cilíndricas e esféricas para os primeiros 60% da massa liberada. Esses novos limites são diferentes de 0,5 para a difusão Fickiana e possuem os valores de $n = 0,451$ para cilindros e $n = 0,432$ para esferas. O limite superior para $n = 1,0$ ainda é válido para qualquer geometria, ou seja, o soluto pode ser liberado a taxa constante (ordem zero) em qualquer geometria.

2.11 ANÁLISE TÉRMICA

A análise térmica representa um conjunto de técnicas que possibilitam a medida de uma propriedade física de uma substância ou seus produtos de reação em função da temperatura. Na prática, entretanto, o termo análise térmica é usado somente para certas propriedades específicas,

quais sejam: entalpia, capacidade calorífica, massa, coeficiente de expansão térmica, etc. (SOUSA, 1997).

O uso de análise térmica na ciência do estado sólido é muito variado e incluem o estudo de reações e transições de fase, a determinação de composição e estequiometria e construção de diagramas de fase.

As principais técnicas de análise térmica são a calorimetria exploratória diferencial (DSC), que mede a quantidade de energia absorvida ou liberada por uma amostra em função da temperatura ou tempo; a análise térmica diferencial (DTA), que mede a diferença de temperatura entre uma amostra e um material de referência, quando ambas são submetidas a um programa de temperatura controlada; a termogravimetria (TG), que monitora a mudança na massa de uma substância em função da temperatura ou tempo, enquanto a amostra é submetida a um programa controlado de temperatura; a análise termomecânica (TMA), na qual mudanças nas propriedades mecânicas são medidas em função da temperatura ou tempo; a análise dinâmico-mecânica (DMA), na qual o módulo dinâmico ou de amortecimento de uma substância é medido sob condição de carga oscilatória em função da temperatura, enquanto a substância é submetida a uma programação controlada de temperatura.

2.11.1 CALORIMETRIA EXPLORATÓRIA DIFERENCIAL (DSC)

A DSC é usada para investigar as propriedades térmicas de materiais orgânicos e inorgânicos. Ela fornece informações quantitativas sobre estas mudanças térmicas incluindo a taxa de transmissão de calor.

As propriedades térmicas básicas de um material são descritas pela dependência de sua entalpia com a temperatura.

Na técnica de DSC, utiliza-se um calorímetro do tipo isotérmico contendo dois suportes de amostra, um para a amostra desconhecida e outro para a amostra de referência, que pode ser um padrão conhecido ou simplesmente a célula (porta-amostra) vazio. Quando o par termoeletrico registra uma voltagem, uma quantidade de energia é enviada à amostra mais fria para equilibrar a tendência do sistema e manter o equilíbrio térmico. Um outro circuito força a temperatura das amostras a subir linearmente com o tempo. Desta forma, pode-se obter a energia fornecida à amostra desconhecida para compensar um evento endotérmico, ou à substância de referência para igualar a energia irradiada pela amostra desconhecida, num evento exotérmico.

A técnica da calorimetria exploratória diferencial pode ser usada para investigar propriedades térmicas de uma variedade de materiais e é particularmente empregada para

caracterizar materiais orgânicos, inorgânicos, biológicos e poliméricos. Dentre as aplicações em polímeros podemos citar a determinação quantitativa e qualitativa de transição de fases tais como ponto de fusão, temperatura de transição vítrea, cristalização, estudo de cinética de polimerização, de decomposição e de cura e testes de estabilidade oxidativa.

2.11.2 TERMOGRAVIMETRIA (TG)

A termogravimetria tem base na obtenção de uma curva TG que registra a variação de massa da amostra analisada em função da temperatura. Essa variação é, geralmente, uma perda de massa a uma taxa constante. A técnica nos possibilita obter a temperatura do início da decomposição de uma amostra, a temperatura em que ocorre a taxa máxima de decomposição, além da quantidade e porcentagem de massa que se perdeu. Estes dados são conseguidos por meio de uma curva TG, cujo formato pode variar dependendo do instrumento utilizado, da razão de aquecimento, do tamanho e formato da amostra.

Termogravimetria é uma técnica que mede a variação de massa de uma substância como uma função da temperatura ou do tempo.

As áreas de aplicação de TG incluem a determinação de pureza, de teores de umidade, de voláteis e de resíduos, da composição de blendas e copolímeros, da estabilidade térmica do material, da eficiência de retardantes de chama e antioxidantes, da cinética de reações, entre outras.

O avanço de TG deveu-se principalmente ao interesse na determinação da estabilidade térmica de compostos inorgânicos. Sua aplicação na análise de polímeros ocorreu em função da necessidade do conhecimento de fatores como estabilidade térmica e oxidativa de polímeros, tão importantes e determinantes das condições de processamento do material (SOUSA, 1997).

3. METODOLOGIA

Os experimentos deste trabalho foram divididos em 6 partes, sendo elas: (1) purificação do monômero *N*-iPAAm; (2) síntese dos géis poli[(*N*-isopropilacrilamida)-co-(ácido metacrílico)] – P[(*N*-iPAAm)-co-(MAA)] – com composições de *N*-iPAAm variando de 0 a 100%; caracterização dos géis P[(*N*-iPAAm)-co-(MAA)]: (3) por meio de medidas do grau de expansão volumétrico e mássico em água e (4) por meio de análises térmicas via DSC e TG e de análise elementar; (5) preparação das soluções de insulina e de atenolol com concentrações determinadas para posterior teste de incorporação nos géis e (6) estudo da liberação da insulina e do atenolol em condições pré-determinadas e posterior verificação de qual mecanismo de difusão os sistemas polímero-droga se enquadram.

Na primeira parte o monômero *N*-iPAAm foi purificado por meio de dissolução e recristalização em solvente. Na segunda parte os géis foram sintetizados nas seguintes proporções de *N*-iPAAm/MAA (% p/p): 100/0, 85/15, 70/30, 50/50, 30/70, 15/85 e 0/100. Na terceira parte dos experimentos, as medidas do grau de expansão mássico em água serviram de comparação com o grau de expansão desses géis em solução tampão fosfato, solução de insulina, solução de atenolol e solução gástrica simulada. Já as medidas do grau de expansão volumétrico determinaram a curva de transição de fases desses géis em relação às mudanças na temperatura. A análise elementar determinou a real composição dos géis aqui sintetizados. As análises térmicas, realizadas na quarta parte do projeto, foram usadas para determinar as temperaturas de transição vítrea e de transição de fases dos géis, usando o DSC, e a temperatura de degradação, usando tanto o DSC quanto o TG. Na quinta e sexta partes, foram estudadas a absorção e liberação de insulina e do atenolol pelos géis em determinadas condições a fim de se verificar seu potencial como dispositivos de liberação controlada de drogas.

3.1 PURIFICAÇÃO DO MONÔMERO *N*-ISOPROPILACRILAMIDA

Na purificação do monômero *N*-iPAAm - 97% - (ALDRICH) foram utilizados *n*-Hexano - 95% P.A. - (VETEC) e Tolueno - P.A. - (SYNTH), sendo o procedimento da purificação realizado de acordo com o encontrado em Sousa e co-autores (SOUSA et al., 2005).

Para a purificação de 100g do monômero foram necessários 200ml de solvente, sendo 180ml (90%) de *n*-Hexano e 20ml (10%) de Tolueno.

Após a pesagem do monômero, o mesmo foi dissolvido na solução de solvente em um béquer à 50°C com agitação magnética durante 15 minutos. Após esse tempo, retirou-se o béquer do aquecimento e da agitação e a solução foi filtrada a quente em funil de Büchner para a retirada de alguma impureza. O filtrado foi deixado em um béquer semi-tampado à temperatura ambiente por 24 horas para evaporação do solvente e formação dos cristais de *N*-iPAAM. Na etapa de formação dos cristais, é importante que o béquer esteja semi-tampado, a fim de se evitar que o solvente evapore com muita rapidez diminuindo a eficiência da cristalização.

Após 24 horas, os cristais do monômero foram filtrados em funil de Büchner utilizando um papel de filtro Ashess-40. O material retido no papel de filtro foi novamente dissolvido em uma solução contendo 130ml de Hexano e 13ml de Tolueno à 50°C mediante agitação magnética por 15 minutos e, logo em seguida, deixou-se formar novamente os cristais de *N*-iPAAM por evaporação do solvente, que, após 24 horas, foram novamente filtrados em funil de Büchner utilizando papel de filtro Ashess-40. O monômero purificado foi então colocado em um dessecador por um dia, antes de ser utilizado na síntese dos géis.

A caracterização do monômero *N*-iPAAM purificado, por meio da determinação do ponto de fusão, foi realizada via análise de DSC, com as seguintes condições: temperatura variando de 20 a 80°C, taxa de aquecimento de 2°C/min, célula de alumínio aberta em atmosfera de nitrogênio super-seco a 20ml/min.

3.2 SÍNTESE DOS GÉIS P(N-IPAAM), P(MAA) E P[(N-IPAAM)-CO-(MAA)]

Os géis foram sintetizados por copolimerização em solução de água Milli-Q (MILLIPORE, Modelo Milli-Q Plus) e Etanol - 95% P.A. - (MERCK) contendo os monômeros *N*-iPAAM e ácido metacrílico - 95% - (ALDRICH), o agente reticulante, os iniciadores e uma solução de NaOH (VETEC) 2,0M, utilizada para neutralizar o monômero ácido metacrílico.

O agente reticulante utilizado foi o tetraetilenoglicoldimetilacrilato – TEGDMA – (FLUKOA). Os iniciadores foram o *N,N,N',N'*-tetrametiletilenodiamina – TEMED – (FLUKOA) e o persulfato de amônio – PA – (SYNTH).

As proporções e quantidades utilizadas na síntese de cada sistema encontram-se nas Tabelas AI.1 e AI.2 do Anexo I.

O procedimento para a síntese seguiu o mesmo realizado por Sousa e colaboradores (SOUSA *et al.*, 2005). A reação em questão se deu por crescimento de cadeia via radical livre a temperatura ambiente e pressão atmosférica, seguindo etapas descritas a seguir.

Em um béquer (nº1) foi adicionado o monômero ácido metacrílico (MAA) e o NaOH 2,0M, deixando em agitação por aproximadamente 20 minutos.

Durante esse tempo, foi adicionado em outro béquer (nº2) as respectivas quantidades de *N*-iPAAm, de etanol, de TEGDMA, de água Milli-Q e de PA, deixando também em agitação magnética por 20 minutos. Os reagentes foram adicionados um a um nessa ordem, esperando-se o tempo necessário para completa dissolução e homogeneização da solução para então adicionar o reagente seguinte.

Após os 20 minutos, a solução do béquer nº1 foi adicionada ao béquer nº2, que foi mantido em agitação por um tempo suficiente para homogeneização dessa nova solução. Foi então adicionado o TEMED à essa solução agitando-se até total dissolução do mesmo, aproximadamente 1 minuto.

Com a solução resultante, foram preenchidos 24 discos com raio de 1,7cm em um molde de borracha ("Lâmina Rosa") com dimensões de 14cm por 12cm e 0,1cm de espessura. Esse molde estava devidamente colado à uma placa de vidro com dimensões de 14cm por 12cm. Após o preenchimento completo dos discos do molde, uma outra placa de vidro, com as mesmas dimensões da anterior, foi deslizada cuidadosamente sobre a borracha (molde) a fim de manter a solução entre as duas placas. Durante esse processo, tomou-se o cuidado de não permitir a entrada de bolhas de ar nos discos contendo a solução reacional, o que poderia interferir na reação. O esquema do meio reacional está representado na Figura 3.1.

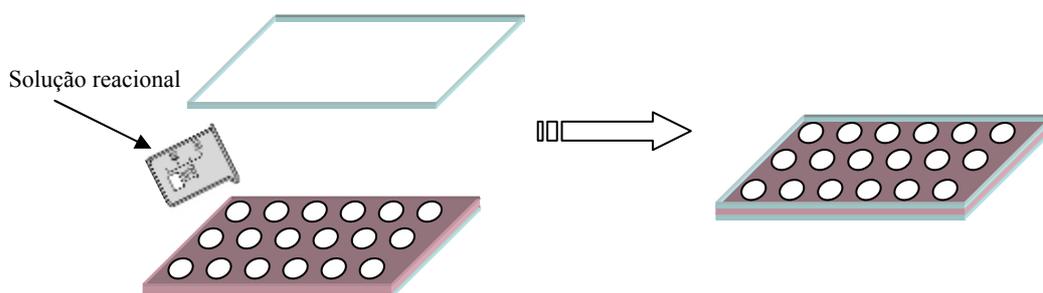


Figura 3.1: Esquema representativo do meio reacional.

Após verificar que não houve entrada de ar nos discos contendo a solução monomérica, as placas de vidro foram presas com presilhas e deixadas levemente inclinadas até a formação do gel.

Após a formação do gel, os discos foram retirados do molde e expandidos em água Milli-Q por três dias. Durante esse tempo, a água foi trocada três vezes ao dia para lixiviar os resíduos de reagentes não reagidos.

Depois dos três dias, os discos de géis expandidos foram cortados com o auxílio de um perfurador de cortiça de diâmetro igual a 1,2cm. Os novos discos de géis com diâmetro de 1,2cm foram colocados em um vidro de relógio à temperatura ambiente por 24 horas para uma pré-secagem, sendo as bordas descartadas. Todos os géis foram cortados com o mesmo furador para se ter uma uniformidade nos tamanhos dos discos.

Em seguida, os géis foram secados em uma estufa a vácuo (FANEM, Modelo 099EV) à temperatura de 60°C e pressão absoluta de 12cmHg por 24 horas para evaporação de resíduos de água e de solvente não eliminados no processo de lavagem e pré-secagem.

Com os géis lavados e secos, amostras de cada sistema foram caracterizadas pela análise orgânica elementar (Perkin Elmer 2400 CHNS Analyzer) para a determinação experimental da quantidade de *N*-iPAAm presente em cada gel.

Como padronização, a nomenclatura para os géis usados no presente trabalho será: gel 100%, gel 85%, gel 70%, gel 50%, gel 30%, gel 15% e gel 0% respectivamente para as composições de *N*-iPAAm:MAA (% p/p) utilizadas de 100:0, 85:15, 70:30, 50:50, 30:70, 15:85 e 0:100.

3.3 MEDIDAS DO GRAU DE EXPANSÃO MÁSSICO E VOLUMÉTRICO

Após estarem secos, determinou-se o grau de expansão mássico e volumétrico dos géis P(*N*-iPAAm), P[(*N*-iPAAm)-co-(MAA)] e P(MAA).

3.3.1 GRAU DE EXPANSÃO MÁSSICO (GEM)

Os discos secos foram pesados e colocados novamente para expandir em água Milli-Q a temperatura ambiente ($25\pm 3^\circ\text{C}$) por 72 horas, tempo considerado suficiente para os discos de géis atingirem o equilíbrio de expansão.

Depois das 72 horas, cada gel foi novamente pesado. Para evitar erros na pesagem dos géis expandidos, devido a presença de água superficial na parte externa do gel, os mesmos foram colocados rapidamente em um papel absorvente para retirar esse excesso de água superficial e, logo em seguida, pesados.

Com as massas dos géis secos e expandidos, o grau de expansão mássico foi calculado pela Equação (2.4):

$$\text{GEM} = \frac{M_{\text{GE}} - M_{\text{GS}}}{M_{\text{GS}}} \quad (2.4)$$

onde, M_{GE} é a massa do gel expandido e M_{GS} é a massa do gel seco.

3.3.2 GRAU DE EXPANSÃO VOLUMÉTRICO (GEV)

O grau de expansão volumétrico (GEV) foi determinado de acordo com a Equação (2.5) em diferentes temperaturas:

$$\text{GEV} = \frac{V_{\text{GE}} - V_{\text{GS}}}{V_{\text{GS}}} \quad (2.5)$$

onde, V_{GE} é o volume do gel expandido e V_{GS} é o volume do gel seco.

Antes de se determinar a variação do grau de expansão volumétrico em função da temperatura fez-se a calibração das provetas a serem utilizadas.

Essa calibração envolveu sete provetas com capacidade máxima de 50ml e um catetômetro, dispositivo de leitura ótica ajustado a uma escala milimétrica, que foi utilizado para a determinação do grau de expansão volumétrico. Utilizando-se pipetas volumétricas foi-se adicionando água nas provetas medindo-se a altura correspondente no catetômetro. Com os valores medidos na escala milimétrica do catetômetro em função do volume de água adicionado, traçou-se a curva de calibração de cada proveta, mostrada no Anexo II. Assim, para obter o volume que o gel apresenta, a cada temperatura, basta levá-lo ao catetômetro, ler a escala milimétrica e determinar o volume através da curva de calibração ou diretamente pela equação

da reta encontrada. A Tabela AII.1 do Anexo II apresenta os dados referentes à calibração das provetas.

O tempo mínimo necessário entre uma leitura e outra para que o gel alcançasse o equilíbrio com a água foi de 30 minutos (SOUSA, 1993) após a estabilização da temperatura do banho.

A construção das curvas de equilíbrio, ou seja, grau de expansão *versus* temperatura, para os géis P(*N*-iPAAm), P(MAA) e os copolímeros P[(*N*-iPAAm)-co(MAA)] em água foi obtida da seguinte forma.

Amostras de cada gel seco foram colocadas nas respectivas provetas graduadas (ver Anexo II), calibradas anteriormente, com uma quantidade de água Milli-Q suficiente para completa expansão do gel na temperatura de 25°C. As provetas foram então imersas em um banho termostaticado (QUIMIS, Modelo 315 SE) à temperatura de 20°C. Após 30 minutos, retirou-se a primeira proveta do banho e fez-se, imediatamente, a leitura na escala milimétrica do catetômetro. Terminada a leitura, voltou-se com a proveta para o banho para então realizar a medida da segunda proveta, e assim sucessivamente. Ao término das leituras, o banho foi ajustado para a nova temperatura desejada esperando os 30 minutos necessários para se atingir o equilíbrio.

O mesmo procedimento de leitura descrito anteriormente foi realizado para as temperaturas de 25, 30, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 55, 60 e 70°C.

3.4. ANÁLISE TÉRMICA

No presente trabalho, a calorimetria exploratória diferencial foi usada para verificar as temperaturas de transição vítrea (T_g), de degradação (T_d) e de transição de fases (T_f) dos polímeros P(*N*-iPAAm) e P(MAA) e de seus copolímeros P[(*N*-iPAAm)-co-(MAA)]. A estabilidade térmica dos géis sintetizados bem como a temperatura de degradação dos mesmos foram investigadas por termogravimetria (TG).

3.4.1 DETERMINAÇÃO DAS TEMPERATURAS DE TRANSIÇÃO VÍTREA E DE DEGRADAÇÃO VIA DSC

Para a determinação da T_g e da T_d , amostras de cada um dos géis secos passaram por um processo de tratamento térmico para retirada de alguma molécula de água ou de outra substância volátil ainda presente e, principalmente, para apagar o histórico térmico dessas amostras.

O procedimento para o tratamento térmico foi realizado no próprio equipamento de DSC com as seguintes condições: massa de 5,0 a 10,0mg de gel, faixa de temperatura da ambiente até 180°C, taxa de aquecimento de 20°C/min, célula de alumínio e atmosfera de nitrogênio seco a uma vazão de 20ml/min. Ao atingir a temperatura de 180°C, a amostra foi resfriada naturalmente até a temperatura ambiente e novamente pesada, para, logo em seguida, ser submetida a nova análise no DSC para determinação da T_g e da T_d .

As condições para determinação da T_g foram as seguintes: aquecimento a uma taxa de 3°C/min da temperatura ambiente até 180°C, célula de alumínio aberta, pressão atmosférica, atmosfera de nitrogênio seco a uma vazão de 20ml/min e uma célula de alumínio aberta e outra vazia como referência.

Para a determinação da T_d , a análise no DSC foi realizada em célula de alumínio aberta, razão de aquecimento de 5°C/min, atmosfera de nitrogênio seco com fluxo de 20ml/min, pressão atmosférica, faixa de temperatura de 20°C até 500°C e célula de alumínio vazia e aberta como referência.

3.4.2 DETERMINAÇÃO DA TEMPERATURA DE TRANSIÇÃO DE FASE VIA DSC

Amostras pesando de 5 a 10 mg de cada gel expandido, por três dias, em água Milli-Q foram aquecidas da temperatura ambiente até 60°C em células de alumínio hermeticamente seladas, ambiente de nitrogênio seco a uma vazão de 20ml/min, pressão atmosférica, taxa de aquecimento de 1°C/min e como referência uma célula de alumínio selada e vazia.

3.4.3 DETERMINAÇÃO DA TEMPERATURA DE DEGRADAÇÃO E ESTABILIDADE TÉRMICA VIA TG

A análise de termogravimetria foi realizada para verificar a variação de massa com o aumento da temperatura e a temperatura de degradação dos géis. O teste foi realizado a uma taxa

de aquecimento de 20°C/min, da temperatura ambiente até 600°C, em célula de platina, atmosfera de nitrogênio seco a uma vazão de 20°C e pressão atmosférica.

3.5 INCORPORAÇÃO DA INSULINA E DO ATENOLOL

Existem dois métodos gerais para a realização da incorporação de drogas em hidrogéis (SOUSA *et al.*, 2005). No primeiro, a droga é misturada ao sistema reacional de síntese do gel, juntamente com o(s) monômero(s), o agente reticulante e o(s) iniciador(es). No segundo método, o gel, já sintetizado e seco, é imerso em uma solução da droga com concentração conhecida até que se atinja o equilíbrio, ou seja, até os potenciais químicos dentro e fora do gel se igualarem. Após o equilíbrio, o gel é retirado da solução e secado, obtendo assim o dispositivo de liberação. Ambos os métodos de incorporação da droga possuem algumas desvantagens. Por exemplo, para o primeiro método, a polimerização pode afetar as propriedades da droga devido a reações secundárias entre a droga e os demais reagentes, além da dificuldade de purificação do dispositivo, para a remoção de reagentes não reagidos, sem comprometer a quantidade de droga incorporada. Já o segundo método possui a desvantagem da necessidade de um solvente compatível tanto para a droga quanto para o gel.

A incorporação de insulina nos géis P(*N*-iPAAm), P(MAA) e nos copolímeros de P[(*N*-iPAAm)-co-(MAA)] foi realizada utilizando-se o segundo método descrito anteriormente. Cada disco de gel seco foi imerso em 25ml de solução de insulina, pH 7,4 e concentração de 0,5mg/ml, mantidos em agitação constante por 72 horas, tempo considerado suficiente para alcançar o equilíbrio, e em temperatura ambiente (25±3°C).

O mesmo procedimento anterior foi realizado utilizando-se solução tampão fosfato pH 7,4 (como referência para a solução de insulina) e solução de atenolol 150µg/ml.

Após as 72 horas, os géis foram retirados das soluções e deixados à temperatura ambiente por 72 horas para evaporação do excesso de solução e, sem seguida, colocados na estufa a vácuo a temperatura ambiente e pressão absoluta de 12cmHg.

Para a determinação da quantidade de droga incorporada nos géis, foram realizados as medidas de absorvância dessas soluções em Espectrofotômetro UV-visível (VARIAN, Modelo Cary-50) com comprimento de onda 276nm para a solução de insulina e 274nm para as soluções de atenolol antes e depois das 72 horas. Os comprimentos de onda foram determinados com o auxílio do software do espectrofotômetro usado, sendo as curvas obtidas apresentadas no Anexo III. Para efeito de comparação com os valores da massa de droga incorporados, obtidos

indiretamente pelas leituras de ABS, foram medidas as massas dos géis secos antes e depois da incorporação, para todas as soluções estudadas.

A massa dos géis expandidos também foi medida a fim de se comparar com o grau de expansão mássico em água.

A preparação da solução tampão fosfato, da solução de insulina e de atenolol serão descritas a seguir.

3.5.1 PREPARAÇÃO DA SOLUÇÃO TAMPÃO FOSFATO PH 7,4

Para preparação da solução fosfato foram utilizados fosfato de sódio monobásico P.A. (VETEC) e fosfato de sódio dibásico P.A.(VETEC), ambos a uma concentração de 0,1M. Soluções de HCl - P.A.- (ECIBRA) 0,1N e de NaOH 0,1N, foram utilizadas para corrigir o pH até $7,4 \pm 0,1$.

Na preparação dessa solução tampão, foram utilizados 95ml da solução fosfato de sódio monobásico e 405ml da solução de fosfato de sódio dibásico, completando o volume para 1000ml com água Milli-Q e com NaOH ou HCl em quantidades suficientes para corrigir o pH ao valor desejado.

3.5.2 PREPARAÇÃO DA SOLUÇÃO DE INSULINA PH 7,4 E DA SOLUÇÃO DE ATENOLOL

A solução de insulina 0,5mg/ml foi preparada adicionando-se 1000mg de insulina-Zn suína Tipo I (BIOBRÁS) a 2000ml de solução tampão fosfato pH 7,4.

Uma vez que a insulina é insolúvel em soluções aquosas com pH próximo a 7,0, foi utilizado, inicialmente, 15ml de uma solução de HCl 0,1N para solubilizar totalmente a insulina. Em seguida, essa solução foi adicionada a 1900ml de solução tampão fosfato para, então, neutralizar o ácido com 15ml de NaOH 0,1N. O volume da solução resultante foi completado para 2000ml com tampão fosfato e o pH corrigido novamente para $7,4 \pm 0,1$.

A solução de atenolol 150 μ g/ml foi preparada simplesmente adicionando-se 150mg de atenolol (Aldrich) a 1000ml de água Milli-Q.

A partir dessas soluções foram construídas as curvas de calibração referente a cada solução. Para a solução de insulina foram utilizadas as concentrações de: 0; 0,05; 0,1; 0,15; 0,20; 0,25; 0,30; 0,35; 0,40; 0,45 e 0,50 [mg/ml]. Já para a solução de atenolol foram utilizadas as concentrações de: 0; 15; 30; 45; 60; 75; 90; 105; 120; 135 e 150 [μ g/ml].

3.6 LIBERAÇÃO DA INSULINA E DO ATENOLOL

Os testes de liberação da insulina foram realizados pela imersão dos géis secos, após o processo de incorporação, em 25ml de solução tampão fosfato (pH 7,4) sob agitação constante e temperatura ambiente ($25\pm 3^{\circ}\text{C}$). Para o atenolol, as condições de liberação foram as mesmas das condições usadas para a insulina, com a diferença de que a solução de liberação utilizada foi água Milli-Q.

Para determinação da quantidade de droga liberada em função do tempo, foi utilizada a técnica de espectrofotometria nos mesmos comprimentos de onda utilizado na etapa de incorporação das duas drogas, ou seja, 276nm para a insulina e 274nm para o atenolol. O tempo total de liberação para a insulina foi de 8 horas e de 24 horas para o atenolol. Na primeira hora as medidas foram realizadas com intervalo de 10 minutos, depois a cada hora até completar 8 horas para a insulina e 12 para o atenolol. Para o atenolol foi realizada mais uma medida com 24 horas de ensaio.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados dos experimentos realizados nesse projeto serão apresentados nesse capítulo com as respectivas discussões sobre a purificação do *N*-iPAAm e a síntese dos géis P(*N*-iPAAm), P(MAA) e P[(*N*-iPAAm)-co-(MAA)], bem como os parâmetros e as interações moleculares que influenciaram no grau de expansão, nas propriedades térmicas e na incorporação e liberação da insulina e do atenolol a partir dos géis 100%, 85%, 70%, 50%, 30%, 15%, 0%.

4.1 PURIFICAÇÃO DO MONÔMERO *N*-iPAAm

O procedimento de purificação do monômero foi realizado de acordo com o procedimento realizado por Sousa e colaboradores (SOUSA *et al.*, 2005), descrito no item 3.1, e consistiu, resumidamente, na recristalização, por evaporação incompleta do solvente, do monômero *N*-iPAAm dissolvido em solução de hexano e tolueno para retirada de impureza, que permanece dissolvida no solvente.

O processo de purificação teve um rendimento de, aproximadamente, 80% em relação à massa inicial. Esse rendimento se deve à retirada de possíveis impurezas e às perdas de massa de monômero durante as etapas de filtração, onde observou-se que uma certa quantidade de *N*-isopropilacrilamida ficou retida nos papéis de filtro. Durante a purificação observou-se que a coloração do monômero passou de uma cor levemente amarelada para uma cor branca, característica típica do *N*-iPAAm puro.

Pela Figura 4.1, observa-se que a temperatura de fusão do monômero *N*-iPAAm purificado foi de, aproximadamente, 65°C, indicando a purificação do monômero, uma vez que este valor está de acordo com a literatura (SOUSA, 1993; SOUSA, 1997).

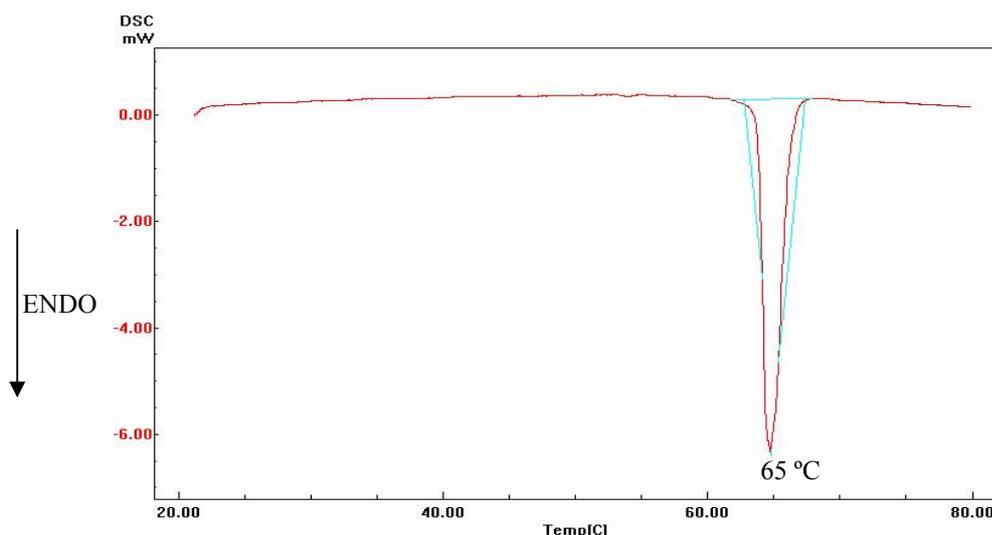


Figura 4.1: Curva DSC para determinação do ponto de fusão do monômero *N*-iPAAm.

4.2 SÍNTESE DOS GÉIS P[(*N*-iPAAm)-co-(MAA)], P(*N*-iPAAm) E P(MAA)

O procedimento para a síntese também seguiu a metodologia descrita por Sousa e colaboradores (SOUSA *et al.*, 2005). A reação em questão ocorreu em uma solução de etanol e água contendo principalmente *N*-iPAAm e MAA, e se deu por crescimento de cadeia via radical livre á temperatura ambiente ($25 \pm 3^\circ\text{C}$) e pressão atmosférica.

Os sistemas reacionais permaneceram dentro do molde por 8 horas, tempo esse suficiente para a formação dos géis conforme verificado experimentalmente. A exceção no tempo de permanência no molde foi para o gel P(*N*-iPAAm), que ficou em torno de 30 minutos, uma vez que a gelificação ocorreu em 10 minutos, aproximadamente.

Com relação ao gel P(*N*-iPAAm), ao contrário dos demais géis, foi possível observar uma mudança brusca na opacidade inicial da solução. Inicialmente, a solução era transparente e foi ficando, gradativamente, opaca durante os 10 minutos iniciais. Os resultados da síntese do gel P(*N*-iPAAm) estão de acordo com os resultados encontrado por Rathjen e colaboradores (RATHJEN *et al.*, 1995) que, apesar de usarem o *N*-*N'*-metilenobisacrilamida como agente reticulante, também observaram o tempo de gelificação de aproximadamente 8 minutos e a mudança na opacidade do gel ao final da reação em temperaturas próximas à ambiente.

Após a gelificação, os géis em forma de discos foram retirados do molde e expandidos em água Milli-Q por três dias. Durante esse tempo a água foi trocada três vezes ao dia para lixiviar os resíduos de reagentes não reagidos.

Depois dos três dias, os géis expandidos foram cortados em forma de disco com raio de 1,2cm, sendo o restante descartado. Após o corte dos géis, os mesmos passaram pelo processo de secagem descrito no item 3.2.

A utilização do molde de borracha com espessura constante e os discos com o mesmo raio foram importantes para permitir uma maior uniformidade e padronização nas condições iniciais dos experimentos.

A Tabela 4.1 mostra a composição centesimal teórica e real de *N*-iPAAm usado na síntese dos géis. A composição centesimal real foi determinada por análise orgânica elementar e normalizada em relação à quantidade total do monômero *N*-iPAAm. Os resultados desta análise para o nitrogênio e os cálculos efetuados para essa determinação são apresentados nas Tabelas AIV.1, AIV.2 e AIV.3 do Anexo IV.

Tabela 4.1: Composição centesimal teórica e real de *N*-iPAAm usado na síntese dos géis P[(*N*-iPAAm)-co-(MAA)].

Géis	% Teórica de <i>N</i> -iPAAm	% Real de <i>N</i> -iPAAm
P(<i>N</i> -iPAAm) 100%	100	100
P[(<i>N</i> -iPAAm)-co-(MAA)] 85/15%	85	84,7
P[(<i>N</i> -iPAAm)-co-(MAA)] 70/30%	70	69,8
P[(<i>N</i> -iPAAm)-co-(MAA)] 50/50%	50	49,6
P[(<i>N</i> -iPAAm)-co-(MAA)] 30/70%	30	29,7
P[(<i>N</i> -iPAAm)-co-(MAA)] 15/85%	15	14,9
P(MAA) 100%	0	0

A técnica de análise orgânica elementar foi usada para a determinação experimental da composição centesimal dos géis para comparação com o valor teórico atribuído inicialmente antes da síntese. Como tanto no *N*-iPAAm quanto no MAA encontram-se os elementos carbono, hidrogênio e oxigênio, a quantidade de nitrogênio foi o ponto chave para a quantificação dos grupos amida de *N*-iPAAm e, por conseguinte, da composição centesimal dos géis.

De acordo com os resultados normalizados da análise elementar, pode-se perceber uma concordância bem significativa com os estipulados e utilizados teoricamente na síntese dos

sistemas. A pequena redução na quantidade de *N*-isopropilacrilamida presente no gel, determinada pela análise elementar e sem a normalização dos resultados (Anexo IV), pode ser explicada pelo fato de que nem todo o *N*-iPAAm utilizado na síntese dos géis reagiu formando o polímero, sendo eliminado durante o processo de lavagem.

4.3 MEDIDAS DO GRAU DE EXPANSÃO

O estudo do comportamento de expansão de hidrogéis em condições diferentes, ou seja, pH, temperatura, meio aquoso, etc., tem grande importância no desenvolvimento de dispositivos de liberação de drogas por essa propriedade ser responsável, em alguns casos, pelo tipo de mecanismo de liberação a que o sistema polímero-droga irá se enquadrar. Por isso, saber se um gel irá expandir mais ou menos em determinadas condições e, conseqüentemente, se irá liberar uma quantidade maior ou menor da droga em um determinado tempo, permite o desenvolvimento de dispositivos de DDS capazes de liberar esse fármaco em locais e tempos específicos.

Além disso, o grau de expansão destes géis permite dissertar sobre os tipos de interações existentes entre polímero-polímero e polímero-solvente, responsáveis pelo valor do grau de expansão no equilíbrio de fases.

4.3.1 GRAU DE EXPANSÃO MÁSSICO (GEM)

Para determinar qual o grau de expansão mássico (GEM) máximo dos géis P(*N*-iPAAm), P(MAA) e dos copolímeros P[(*N*-iPAAm)-co-(MAA)] com composições diferentes de *N*-iPAAm, esses géis foram expandidos em cinco meios diferentes a pressão atmosférica e temperatura ambiente ($25 \pm 3^\circ\text{C}$) por 72 horas, tempo considerado suficiente para se atingir o equilíbrio de expansão.

Os meios escolhidos para os testes foram: água (pH 7,0); solução tampão fosfato (pH 7,4); solução de insulina em tampão fosfato (pH 7,4); solução de atenolol em água (pH 10,3) e solução gástrica simulada – SGS – (pH 1,2). Todos os dados (figuras e tabela) com os valores do grau de expansão mássico para os géis P(MAA), P(*N*-iPAAm) e P[(*N*-iPAAm)-co-(MAA)] em cada meio individualmente podem ser vistos no Anexo V.

A Figura 4.2 apresenta o grau de expansão mássico dos géis 100%, 85%, 70%, 50%, 30%, 15% e 0% nos cinco meios estudados. Como é fácil notar, o grau de expansão varia

significativamente com a composição de *N*-iPAAm e com o meio, com exceção do P(*N*-iPAAm) que teve os valores praticamente inalterados com a mudança do meio.

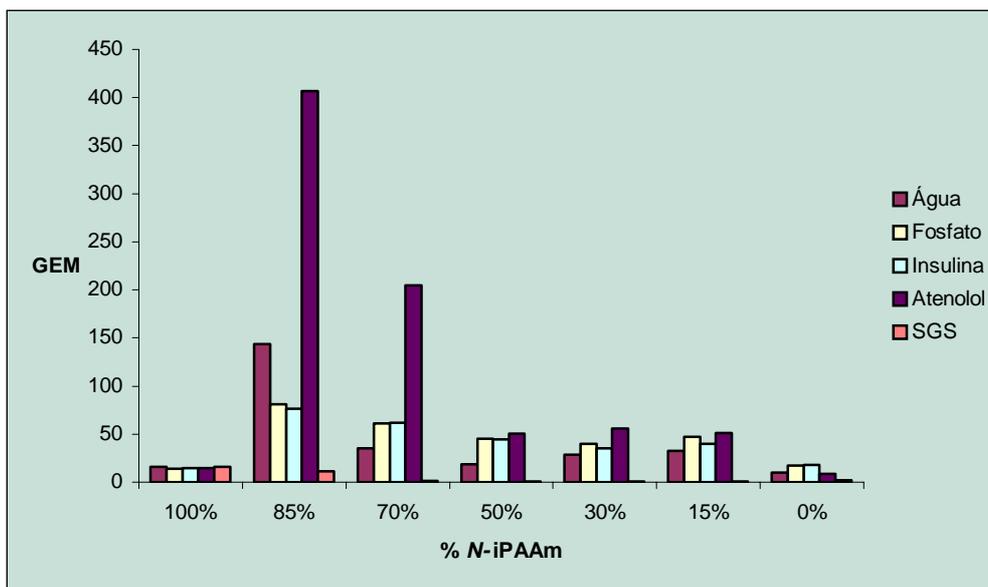


Figura 4.2: Grau de expansão mássico para os géis P[(*N*-iPAAm)-co-(MAA)] em água, tampão fosfato, solução de insulina, solução de atenolol e solução gástrica simulada (SGS).

Essa grande variação no GEM pode ser explicada pelo fato de que a copolimerização do *N*-iPAAm com o MAA resulta em um polímero com interações diferentes dependendo da quantidade de ácido metacrílico adicionado.

O P(*N*-iPAAm) por se tratar de um gel neutro, sem a presença de grupos ionizáveis em sua estrutura tridimensional, não teve o grau de expansão alterado com a mudança do meio, sendo o equilíbrio de expansão resultado do equilíbrio entre as interações hidrofóbicas e hidrofílicas e entre a força elástica existente que impede o gel de se expandir mais, determinando seu GEM. É o grau de reticulação da cadeia polimérica que irá determinar a intensidade dessa força elástica, ou seja, se o hidrogel for sintetizado com uma grande quantidade de agente reticulante ou uma alta concentração de monômero principal ele irá apresentar um grau de expansão menor do que um hidrogel sintetizado com uma quantidade menor de reticulante ou baixa concentração de monômero, no mesmo meio e nas mesmas condições.

Ao contrário do P(*N*-iPAAm), o poli(ácido metacrílico) é um gel poliácido com grupos ionizáveis em sua estrutura polimérica, desenvolvendo uma certa sensibilidade ao pH. Em pH's acima do pKa do MAA, que está por volta de 5,5, os grupos ácido carboxílico ionizam causando a repulsão eletrostática da cadeia polimérica e, conseqüentemente, a expansão. Como pode ser visto na Figura 4.2, em solução gástrica simulada (SGS) com pH 1,2 o gel P(MAA), assim como os copolímeros, tiveram seu GEM reduzido drasticamente. Esse pH está abaixo do pKa do MAA, o que explica a redução no grau de expansão. Para os hidrogéis poliácidos, a redução do

pH da solução aquosa reduz o grau de ionização do ácido carboxílico, conseqüentemente, há uma redução na repulsão eletrostática da cadeia que resulta na contração do gel em virtude da elasticidade da cadeia polimérica. Assim, para géis com grupos ionizáveis em sua cadeia polimérica, o equilíbrio de expansão será dependente da força elástica, das interações hidrofílicas e hidrofóbicas, da quantidade de unidades ionizáveis e da densidade de carga elétrica efetiva, que por sua vez é dependente do pH.

Com relação aos copolímeros, o grau de expansão é fortemente influenciado tanto pela composição de *N*-iPAAm quanto pelo pH do meio. Uma pequena quantidade de ácido metacrílico na matriz polimérica foi capaz de fornecer ao gel uma contribuição osmótica adicional favorecendo a expansão e competindo com as interações hidrofóbicas do *N*-iPAAm, motivo pelo qual o GEM dos copolímeros é maior que o do P(MAA) e do P(*N*-iPAAm) nas soluções de insulina, de atenolol, de tampão fosfato e em água. Em SGS o GEM do P(*N*-iPAAm) é maior por não ter grupos ionizáveis em sua estrutura, como mencionado anteriormente.

Essa contribuição osmótica pode ser atribuída à força eletrostática imposta pelo MAA e pelo aumento da hidrofiliicidade do polímero como um todo, uma vez que o ácido metacrílico é um monômero hidrofílico.

Além de favorecer a expansão dos géis P[(*N*-iPAAm)-co-(MAA)] a adição do monômero iônico atribui aos hidrogéis a formação de ligações de hidrogênio entre os grupos amida do *N*-iPAAm e os grupos ácido carboxílico do MAA. Essas ligações são formadas principalmente quando o ácido carboxílico não está dissociado. A existência dessas ligações de hidrogênio entre os grupos do *N*-iPAAm e do MAA foram comprovadas por técnicas de ressonância magnética nuclear (NMR) e de espectrofotometria na região do infra-vermelho (FTIR) (DIÉZ-PEÑA *et al.*, 2002a; ZHANG e PEPPAS, 2001) tanto para os géis quanto para os polímeros com cadeia interpenetrada (IPN). A Figura 4.3 mostra uma possível configuração química para a formação dessas ligações de hidrogênio nos IPN.

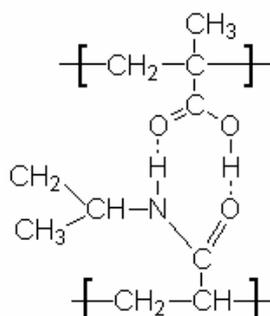


Figura 4.3: Possível configuração química para formação de ligações de hidrogênio entre *N*-iPAAm e MAA (ZHANG e PEPPAS, 2001).

Ainda com relação a Figura 4.2, pode-se notar que os copolímeros com maior quantidade de *N*-iPAAm (gel 85% e gel 70%) possuem um maior grau de expansão que os copolímeros com maior quantidade de MAA (géis 50%, 30% e 15%) para qualquer um dos cinco meios estudados. De forma geral, um aumento na quantidade de MAA aumenta a quantidade de ligações de hidrogênio formada entre os monômeros, além de formar complexos hidrofóbicos que ajudam a restringir a expansão.

Para a solução gástrica simulada, por exemplo, é possível notar que os géis 70%, 50%, 30% e 15% possuem um grau de expansão mássico menor que os demais géis. É a formação de grande quantidade de ligações de hidrogênio, em função do baixo pH, reforçada pela formação de complexos hidrofóbicos entre os grupos isopropil do *N*-iPAAm e metil do MAA, a responsável por esse comportamento. O gel 85% possui um grau de expansão maior por apresentar pouca quantidade de ácido metacrílico e, conseqüentemente, uma menor quantidade de ligações de hidrogênio. Enquanto que para o P(MAA), apesar de o ácido carboxílico estar protonado, não há a formação de complexos hidrofóbicos, permitindo um maior acesso da água ao interior do polímero. Contudo, há a formação de ligações de hidrogênio entre os grupos carboxílicos que reduzem sua expansão quando comparado com os outros meios. Porém, apesar da formação de grande quantidade de ligações de hidrogênio, a força dessas ligações formadas entre os grupos carboxílicos é menor que as formadas entre os grupos amida e os grupos carboxílicos (DIÉZ-PEÑA *et al.*, 2002d), motivo pelo qual o GEM do P(MAA) é maior que dos géis 70%, 50%, 30%, 15%.

Em água Milli-Q o P(*N*-iPAAm) e o P(MAA) são os géis que possuem o menor valor do grau de expansão mássico, enquanto o gel 85% possui o maior valor. Esses valores do GEM podem ser vistos na Figura 4.4. Da mesma forma que no meio SGS, o gel 85% apresentou maior GEM em água do que os outros copolímeros, comportamento que também corrobora a explicação de uma menor quantidade de ligações de hidrogênio entre os grupos amida e ácido carboxílico dos monômeros *N*-iPAAm e MAA, respectivamente, permitindo, desta forma, uma maior interação com as moléculas de água e, conseqüentemente, um maior GEM. Essa tendência de maior interação do gel 85% com as moléculas do solvente também é percebida nos meios tampão fosfato, solução de insulina e solução de atenolol.

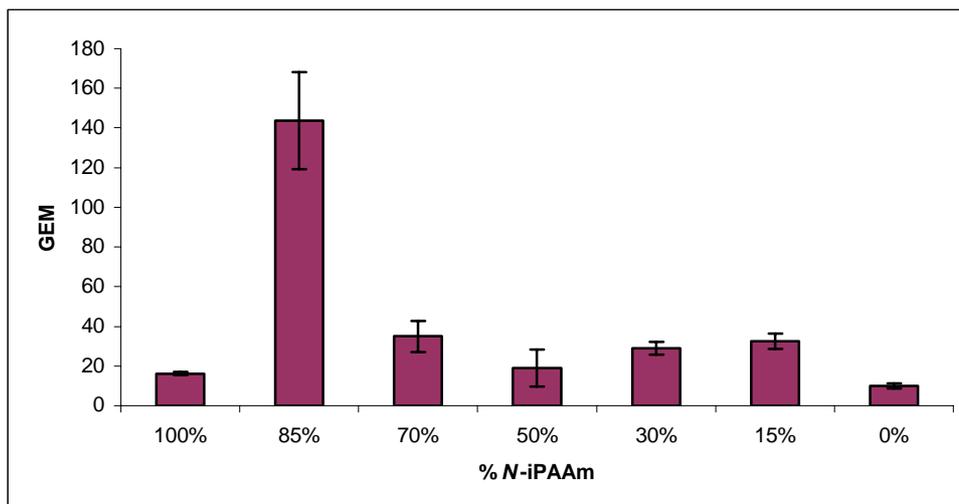


Figura 4.4: Grau de expansão mássico para os géis P[(N-iPAAm)-co-(MAA)] em água.

Na Figura 4.5, é possível ver o grau de expansão mássico dos géis em solução tampão fosfato e em solução de insulina em função da quantidade de N-iPAAm. Os valores do GEM não alteraram significativamente quando os géis foram imersos em solução de insulina ou em tampão fosfato, o que significa dizer que a presença da insulina não afetou o grau de expansão desses géis nestes dois meios, que tinham o mesmo pH (7,4).

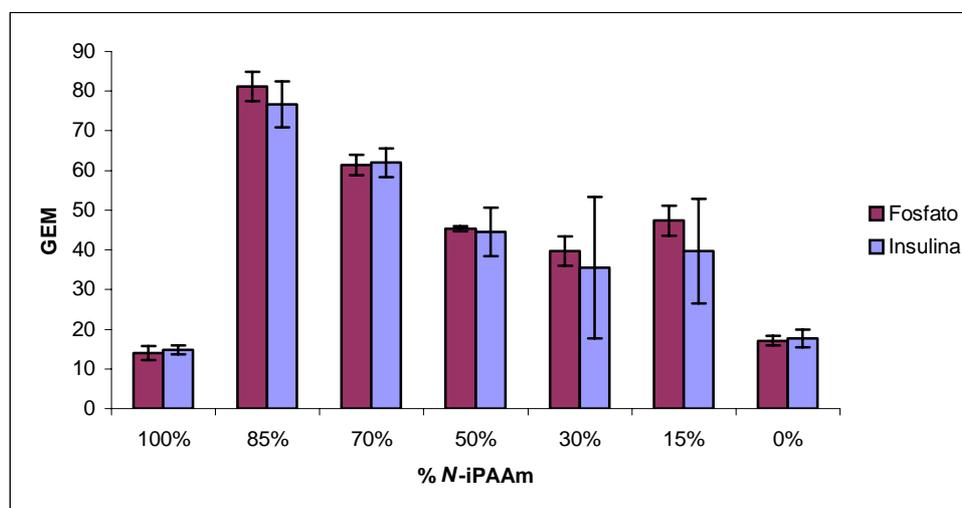


Figura 4.5: Grau de expansão mássico para os géis P[(N-iPAAm)-co-(MAA)] em solução de tampão fosfato e de insulina.

O gel 85% possui o maior GEM, fato já observado anteriormente. Com o aumento da composição de MAA nos copolímeros o GEM tende a diminuir em ambos os meios. O maior conteúdo de MAA contribui para uma menor repulsão eletrostática das cadeias poliméricas devido à presença de íons nestas soluções, acarretando em uma menor expansão.

Já a solução de atenolol propiciou os maiores valores GEM de todas as soluções estudadas para todos os géis, exceto para os homopolímeros P(*N*-iPAAm) e P(MAA). Para esses géis, a presença de uma droga hidrofílica, que pode interagir com o ácido metacrílico, ajudou a aumentar a hidrofílicidade da cadeia polimérica como um todo, resultando nos maiores graus de expansão. Além disso, o pH básico da solução (pH 10,3) reduz a possibilidade de formação das ligações de hidrogênio (DIÉZ-PEÑA *et al.*, 2002c), as quais restringem ou diminuem a expansão. O gel 100% não teve o grau de expansão mássico alterado em virtude de sua neutralidade, enquanto que o gel 0% teve seu grau de expansão reduzido quando comparado com seu GEM em água, em tampão fosfato, em solução de insulina e em solução de atenolol. Para o gel 0%, a forte interação entre os grupos carboxílicos e o atenolol, formando complexos entre polímero-droga, também verificado nos testes de incorporação, ajudou a reduzir a repulsão eletrostática da cadeia polimérica, reduzindo assim o GEM. Comportamento parecido foi encontrado por Sousa (SOUSA *et al.*, 2005) em teste usando o diltiazem, droga também catiônica, e os géis P[(*N*-iPAAm)-co-(MAA)] com composição variada de MAA. No referido trabalho, Sousa verificou que os géis P(MAA) têm o grau de expansão reduzido com o aumento da concentração de Diltiazem na solução aquosa. Tal redução foi atribuída à forte interação entre a droga e o polímero, reduzindo a repulsão eletrostática da cadeia polimérica.

4.3.2 GRAU DE EXPANSÃO VOLUMÉTRICO (GEV)

Os géis P(*N*-iPAAm) possuem a transição de fases de acordo com o sistema LCST, ou seja, há uma redução no valor do grau de expansão com o aumento da temperatura, sofrendo uma contração abrupta quando essa temperatura se iguala à temperatura crítica.

Essa transição de fases pode ser alterada por meio da copolimerização do *N*-iPAAm com monômeros hidrofílicos (aumento da T_f) ou hidrofóbicos (redução da T_f). Para o estudo da transição de fases dos géis foi utilizado o procedimento para a determinação do grau de expansão volumétrico, descrito anteriormente no item 3.3.2, em função da temperatura e da composição do *N*-iPAAm na cadeia polimérica.

A Figura 4.6 mostra as curvas de equilíbrio obtidas para o P(*N*-iPAAm), P(MAA) e seus copolímeros em água Milli-Q (pH 7,0). Como era de se esperar a transição de fases do gel P(*N*-iPAAm) ocorre de forma descontínua e abrupta a uma temperatura próxima a 33°C. Os dados referentes a essas curvas estão na Tabela AII.2 do Anexo II.

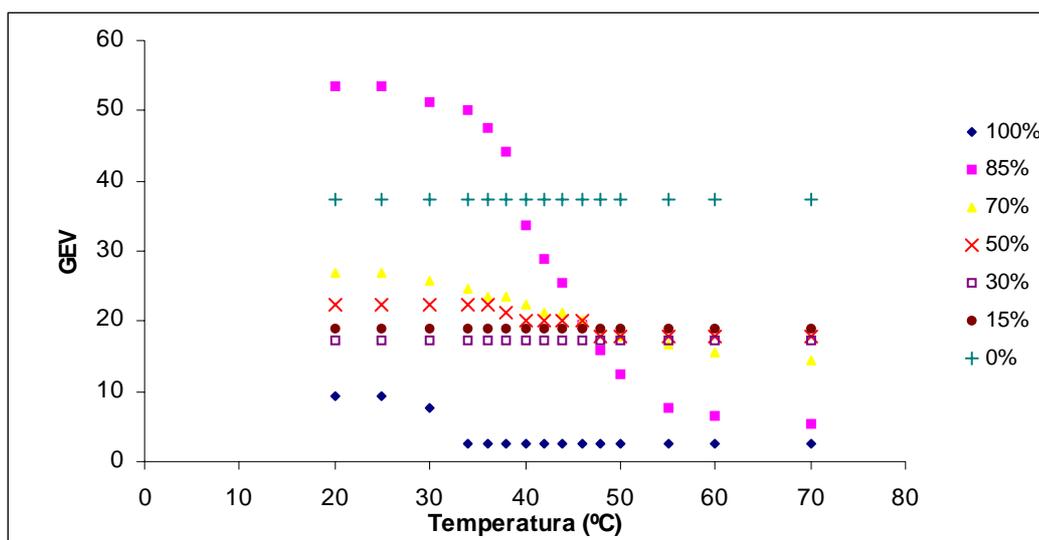


Figura 4.6: GEV para os géis P[(N-iPAAm)-co-(MAA)] em água como função da temperatura.

A separação de fases seguindo o sistema LCST é geralmente governada pelo balanceamento das interações hidrofílicas e hidrofóbicas da rede polimérica. Além disso, a temperatura afeta algumas interações intermoleculares, como, ligações de hidrogênio e as próprias interações hidrofóbicas, contribuindo para esse tipo de transição de fases. Ou melhor, para sistemas de temperatura crítica inferior as ligações de hidrogênio entre o polímero e a água tornam-se desfavoráveis com o aumento da temperatura, favorecendo as interações polímero-polímero e solvente-solvente, acarretando na redução da hidrofilicidade e aumentando a hidrofobicidade, ocasionando a contração do sistema.

Se a transição de fases para o gel P(N-iPAAm) ocorre de forma descontínua, o mesmo não é observado para os outros géis. Verificando as curvas de equilíbrio (Figura 4.6) para os géis 85%, 70% e 50% pode-se ver que as mesmas apresentam uma transição de fases contínua ou de 2ª ordem. Além disto, quanto maior a composição de N-iPAAm nos copolímeros maior é o GEV, abaixo da temperatura crítica, e maior é a diferença entre o GEV obtido à temperatura de 20°C e o GEV obtido à 70°C. A redução no GEV com o aumento da temperatura ocorre de forma não abrupta, reforçando a hipótese de uma transição de 2ª ordem. Já para os géis 30%, 15% e 0% não foi observado nenhuma alteração no GEV com o aumento da temperatura dentro da faixa estudada.

A perda desta propriedade de transição descontínua, ou de 1ª ordem, característica do P(N-iPAAm), pode ser explicada pelo aumento da hidrofilicidade da rede polimérica com a adição do monômero MAA. Para pH's neutros, pequenas quantidades do monômero MAA foram capazes de aumentar e intensificar as interações polímero-solvente desfavorecendo as interações

hidrofóbicas e impedindo uma contração abrupta do gel com o aumento da temperatura, mas não impedindo uma redução do GEV, para os géis 80%, 70% e 50%, de forma suave e contínua.

Ainda pela Figura 4.6 pode-se notar que o gel P(*N*-iPAAm) possui o menor grau de expansão volumétrica à temperatura de 20-25°C e o gel 85% o maior GEV.

A introdução de um monômero iônico, no caso o MAA, foi responsável por um aumento na contribuição osmótica favorecendo a expansão e a competição entre as interações hidrofóbicas do *N*-iPAAm. Além disto, a força de repulsão eletrostática dos grupos carboxílicos dissociados contribui para a maior expansão dos géis P[(*N*-iPAAm)-co-(MAA)].

4.4 ANÁLISE TÉRMICA

A utilização da calorimetria exploratória diferencial para determinação das temperaturas de transição vítrea (T_g), de degradação (T_d) e de transição de fases (T_f) seguiram os procedimentos descritos no item 3.5, sendo os resultados descritos a seguir e todas as curvas DSC obtidas mostradas no Anexo VI. Neste mesmo anexo também são apresentadas as curvas TG, cujos resultados referentes a estabilidade térmica e temperatura de degradação via termogravimetria serão discutidos neste item.

4.4.1 DETERMINAÇÃO DAS TEMPERATURAS DE TRANSIÇÃO VÍTREA E DE DEGRADAÇÃO VIA DSC

A Figura 4.7 mostra as curvas DSC para determinação da T_g obtidas para os géis com composições de 100% e 85% em *N*-iPAAm, na faixa de temperatura de 25 a 180°C. O gráfico apresentado nessa figura representa a temperatura em função da variação de calor. Como pode ser visto nestas curvas, as temperaturas de transição vítrea para os géis P(*N*-iPAAm) e P[(*N*-iPAAm)-co-(MAA)] 85/15% são, respectivamente, 135 e 160°C, aproximadamente, correspondendo a uma transição de segunda ordem. A T_g encontrada para o gel P(*N*-iPAAm) está de acordo com a citada na literatura (Sousa, 1997).

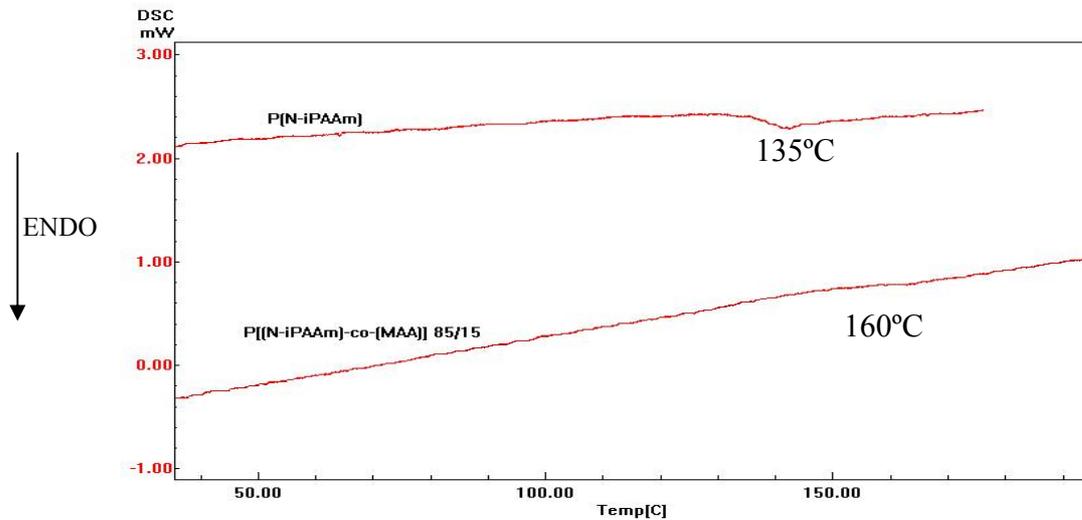


Figura 4.7: Curvas DSC para determinação da T_g dos géis P(*N*-iPAAm) e P[(*N*-iPAAm)-co-(MAA)] 85/15%.

As curvas obtidas na determinação da T_g para os géis P[(*N*-iPAAm)-co-(MAA)], P(MAA) e P(*N*-iPAAm) usando a técnica de DSC são apresentadas na Figura 4.8. A T_g foi determinada nessas curvas no ponto inicial de mudança de inclinação da linha base. Como se pode ver, a temperatura de transição vítrea nas condições e sistemas estudados só é visualizada para os géis com composições de 100% e 85% em *N*-iPAAm, conforme apresentado em destaque na Figura 4.7. Para os demais géis não é observado nenhum fenômeno que possa representar essa transição entre o estado vítreo e o estado de borracha.

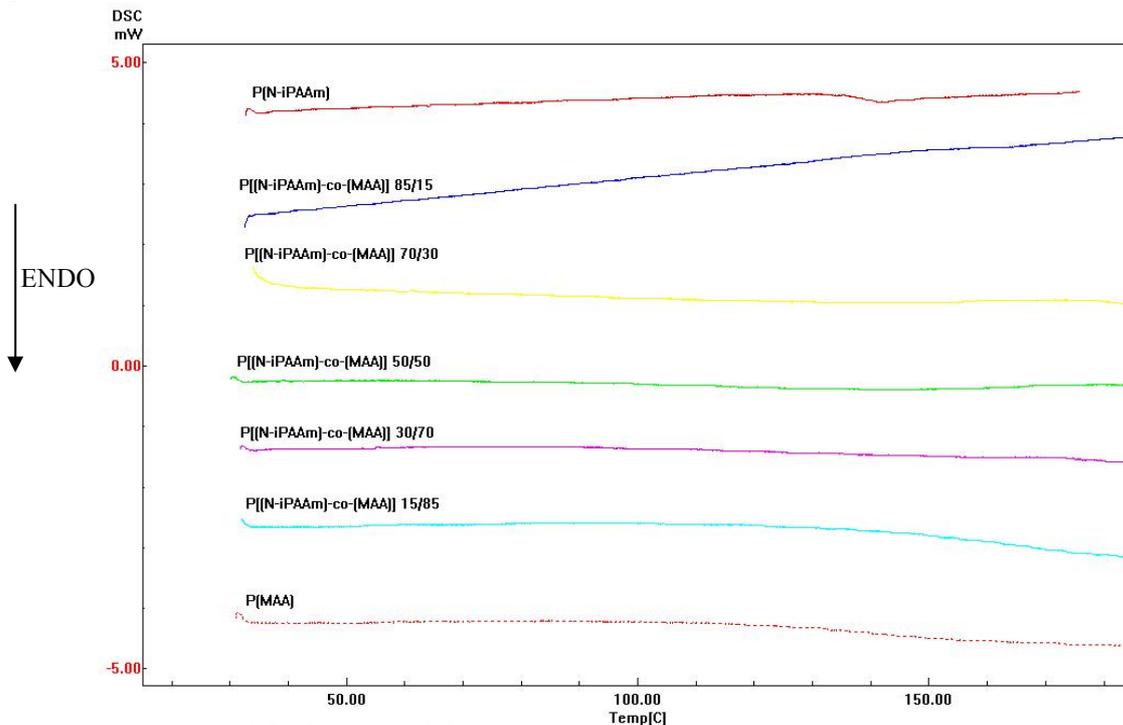


Figura 4.8: Curvas DSC para a determinação da T_g para os géis P(*N*-iPAAm), P[(*N*-iPAAm)-co-(MAA)] e P(MAA).

Considerando que os sistemas estudados neste trabalho foram sintetizados nas mesmas condições, quais sejam, temperatura de síntese, concentração de monômeros totais, concentração de agente reticulante e quantidade de iniciadores, pode-se assumir que a densidade de reticulação é aproximadamente a mesma para todos os géis. Então, alguma variação observada na elasticidade dos géis deve estar associada com variações nas interações polímero-polímero.

Como mencionado no estudo do grau de expansão, a polimerização do ácido metacrílico com a *N*-isopropilacrilamida propicia a formação de um complexo entre os monômeros devido a possibilidade de formação de ligações de hidrogênio entre o grupo carboxílico do MAA e o grupo amida do *N*-iPAAm. A ligação de hidrogênio entre esses dois grupos seria mais estável do que a formada somente entre os grupos *N*-isopropilacrilamida do *N*-iPAAm, pois os grupos carboxílicos são menores do que os grupos isopropil, apresentando, portanto, um menor impedimento estérico. Segundo Sousa e colaboradores (Sousa *et al.*, 1998b), a estrutura química dos grupos sugere a formação de dímeros por meio da ligação de hidrogênio. A dimerização torna-se mais efetiva com o menor dos substituintes. Essas fortes interações polímero-polímero implicam em uma menor mobilidade entre as moléculas das cadeias poliméricas, elevando assim a temperatura de transição vítrea. Por causa disso, a T_g do gel 85% ($\pm 160^\circ\text{C}$) é maior que a do gel 100% ($\pm 135^\circ\text{C}$).

Neste sentido, seria de se esperar que a T_g para os géis com composição menor do que 85% em *N*-iPAAm apresentasse valores maiores do que 160°C , resultado que não pôde ser observado nas condições e metodologia experimental adotadas. A razão disto pode estar relacionada com o fato de que a T_g desses géis está próxima do primeiro estágio de degradação do ácido metacrílico, o que mascararia ou dificultaria sua determinação.

Uma forma alternativa para determinação indireta da T_g destes géis seria o uso de agente plastificante, de forma diminuir a T_g e distanciá-la da temperatura de degradação dos mesmos. Díez-Peña e colaboradores (DÍEZ-PENÑA *et al.*, 2002e) conseguiram determinar o valor da T_g para géis de P[(*N*-iPAAm)-co-(MAA)] fazendo uso do etilenoglicol como agente plastificante. A T_g variou entre 127 e 167°C para os géis P[(*N*-iPAAm)-co-(MAA)] com composição variando de 0 a 100% em MAA, indicando a existência de fortes interações polímero-polímero e sua intensificação com o aumento do conteúdo em MAA.

A Figura 4.9 apresenta as curvas DSC obtidas para o estudo da degradação de todos os géis sintetizados, na faixa de temperatura de 25 a 500°C . O gráfico mostrado nessa figura tem o mesmo significado descrito anteriormente, ou seja, é um gráfico da temperatura em função da variação de calor. A temperatura de degradação do gel 100% é de 373°C , aproximadamente, determinada para o ponto “onset” do evento térmico na respectiva curva, e 410°C ,

aproximadamente, quando determinada no pico do evento térmico, na mesma curva. Como pode ser visto nessa figura, as T_d 's para os géis P[(N-iPAAm)-co-(MAA)] e P(MAA) são caracterizadas por dois eventos térmicos. O primeiro evento corresponde à degradação de parte do MAA e o segundo corresponde à degradação dos grupos N-iPAAm e o restante do MAA.

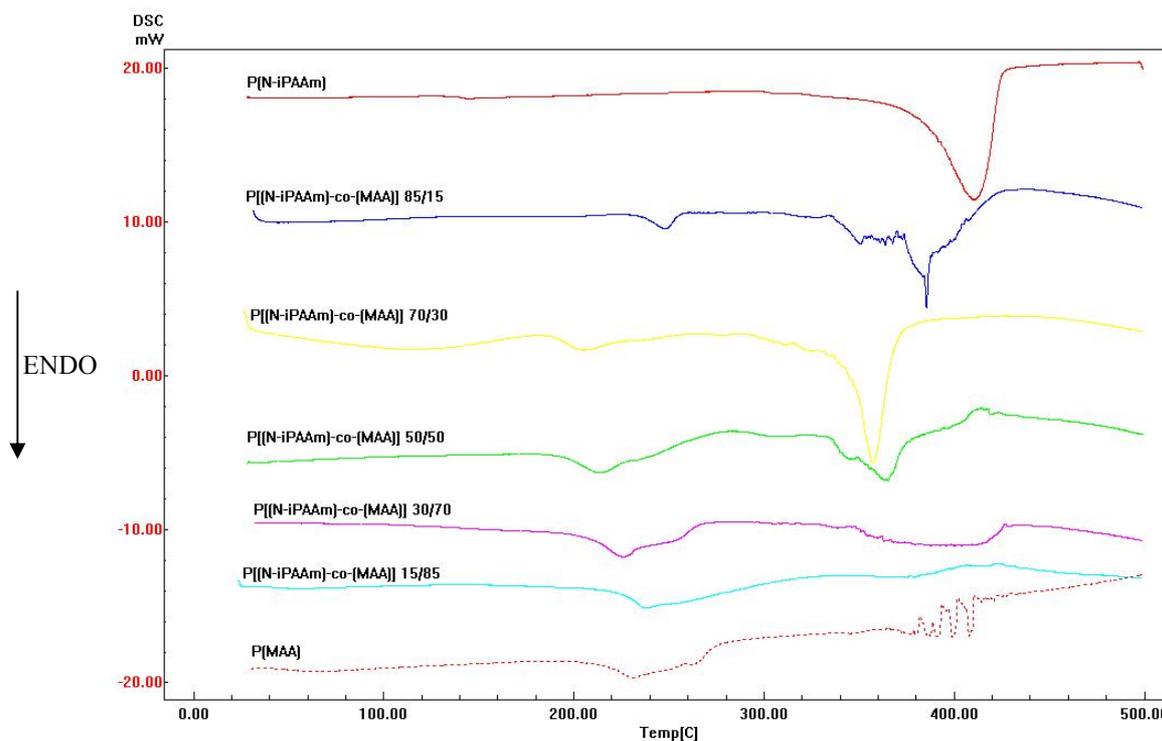


Figura 4.9: Curvas DSC para os géis P(N-iPAAm), P(MAA) e seus copolímeros.

A Tabela 4.2 mostra, como determinado por meio do *software* do equipamento de DSC e apresentado nas curvas DSC das Figuras AVI.1 a AV.7 do Anexo VI, as temperaturas de degradação e os calores associados com os dois eventos térmicos observados para os géis, na faixa de temperatura pesquisada. As T_d 's foram relatadas para o pico dos eventos térmicos.

De forma geral, pode-se observar que o gel P(N-iPAAm) é mais estável termicamente que seus copolímeros e que o gel P(MAA), pois possui uma maior temperatura de degradação da cadeia principal.

Tabela 4.2: Temperaturas de degradação e calores endotérmicos dos géis P[(N-iPAAm)-co-(MAA)], determinados via DSC.

GEL	T _d (°C)		ΔH (J/g)	
	1° Pico	2° Pico	1° Pico	2° Pico
P(N-iPAAm)	---	410	---	450
P[(N-iPAAm)-co-(MAA)] 85 / 15%	248	386	23	342
P[(N-iPAAm)-co-(MAA)] 70 / 30%	206	356	45	261
P[(N-iPAAm)-co-(MAA)] 50 / 50%	214	365	113	193
P[(N-iPAAm)-co-(MAA)] 30 / 70%	226	400	137	162
P[(N-iPAAm)-co-(MAA)] 15 / 85%	237	376	151	14
P(MAA)	232	370	186	---

Para o gel 100% a degradação ocorreu em uma única etapa por volta de 410°C, determinado pelo pico do evento endotérmico mostrado em sua respectiva curva na Figura 4.9. Já para os géis P[(N-iPAAm)-co-(MAA)] e P(MAA) a degradação ocorreu em duas etapas distintas, uma entre 206 e 248°C e o segundo em torno de 380°C.

Essas duas etapas da degradação para esses sistemas também foram observadas por alguns autores (DIÉZ-PEÑA *et al.*, 2002e ; LAZZARI *et al.*, 1998). A primeira etapa foi considerada como sendo a liberação de água, de CO₂ e de parte dos grupos carboxílicos do MAA, convertendo-o em Poli(anidrido metacrílico), enquanto a segunda se refere à degradação da cadeia polimérica propriamente dita.

A temperatura do primeiro evento está dentro da faixa de temperatura da primeira etapa de degradação do P(MAA), enquanto que a segunda etapa está abaixo de 410°C, o que caracteriza esses copolímeros como sendo menos estáveis termicamente que o P(N-iPAAm).

Como é observado pelo pico final da degradação dos copolímeros, há uma redução na estabilidade térmica dos mesmos com o aumento da quantidade de MAA. Tal fato pode ser explicado pela forte interação polímero-polímero resultante da copolimerização entre N-iPAAm e MAA. Essa interação se deve à formação de ligações de hidrogênio, reforçada pelas interações hidrofóbicas, que resultam em uma baixa mobilidade da cadeia polimérica. Assim, a energia necessária para a degradação da cadeia polimérica é menor quando comparada ao gel P(N-iPAAm), que não possui essa interação com essa intensidade. Isso porque com o aumento da temperatura as ligações covalentes se rompem com mais facilidade por causa da pouca mobilidade das moléculas dos copolímeros. Além disto, a primeira etapa de degradação,

associadas à parte do ácido metacrílico, causa uma desestabilização global na rede polimérica como um todo.

O comportamento térmico descrito anteriormente pode também ser verificado pela análise do calor endotérmico associado ao segundo evento térmico, ou seja, à degradação dos grupos *N*-iPAAm. Esse calor é maior para o P(*N*-iPAAm) quando comparado com os copolímeros P[(*N*-iPAAm)-co-(MAA)] e com o P(MAA). Assim, após a etapa de degradação inicial, a quantidade adicional de energia requerida para a degradação do restante da cadeia, ou seja, do *N*-iPAAm e do restante de MAA presente, é menor para os copolímeros do que para o P(*N*-iPAAm) puro. Através da análise dos calores endotérmicos envolvidos no 2º pico, apresentados na Tabela 4.2, percebe-se que com o aumento da quantidade de MAA nos géis ocorre uma diminuição na energia necessária para a completa degradação do polímero, qual seja, de 450J/g para o P(*N*-iPAAm) para 14J/g para o P(MAA). Uma análise semelhante a esta e no sentido contrário pode ser feita com os calores endotérmicos relacionados ao primeiro evento térmico dos copolímeros e do P(MAA), ou seja, com o aumento do conteúdo de MAA nos géis percebe-se a necessidade de uma maior energia para degradação inicial ocorrida nestes sistemas. Neste caso, o calor varia de 23 a 186J/g para o gel 85% ao gel 0%, respectivamente.

4.4.2 DETERMINAÇÃO DA TEMPERATURA DE TRANSIÇÃO DE FASE VIA DSC

A Figura 4.10 apresenta as curvas DSC para todos os géis sintetizados, expandidos e em equilíbrio com água à temperatura ambiente, na faixa de temperatura de 25 a 60°C. O intuito desta análise era a investigar a temperatura de transição de fases desses géis com o aumento da temperatura. Como pode ser visto nesta figura, somente a curva para o gel 100% apresenta um pico endotérmico, por volta de 33°C, enquanto que as outras curvas para os outros géis não mostram nenhuma variação dentro da faixa de temperatura estudada.

O pico endotérmico que aparece na curva DSC para o gel 100%, na Figura 4.10, indica que há a absorção de energia com o aumento da temperatura, correspondente à transição de fases que o gel sofre, passando do estado expandido para o estado contraído. A pequena quantidade de energia envolvida (3,45 J/g) é devida ao rompimento das interações polímero-solvente (ligações de hidrogênio). A presença desse evento térmico evidencia uma mudança de estado e o caracteriza como uma transição de 1ª ordem. Esse fato está em concordância com o estudo do grau de expansão volumétrico para o gel 100%, onde se determinou uma transição de fases abrupta (1ª ordem) na mesma temperatura.

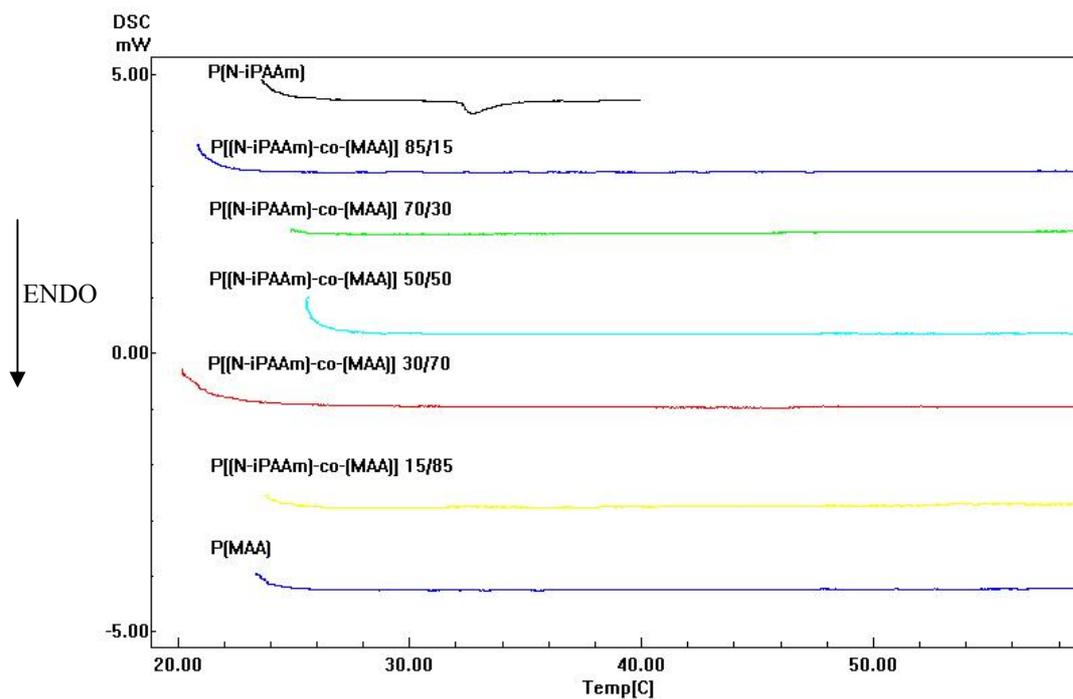


Figura 4.10: Curvas DSC para determinação da temperatura de transição de fases para os géis P[(N-iPAAm)-co-(MAA)].

A não detecção de nenhum evento térmico nas curvas DSC para os géis 85%, 70%, 50%, 30%, 15% e 0%, na faixa de temperatura investigada, pode indicar a inexistência do mesmo, ou então, a ocorrência de algum fenômeno com uma variação de energia tão pequena que não pode ser detectada pelo calorímetro. Nos ensaios de determinação do GEV, percebeu-se que os géis 85%, 70% e 50% apresentaram uma transição de fases contínua, chamada também de 2^a ordem. Já para os géis 30%, 15% e 0% não foi observado nenhuma alteração no volume com o aumento da temperatura dentro da faixa estudada. Esses resultados explicam e estão de acordo com os encontrados pela calorimetria exploratória diferencial.

Os resultados encontrados aqui corroboram com o estudo realizado por meio do grau de expansão volumétrico, fornecendo mais evidências, mesmo que indiretamente, de que a presença monômero MAA favorece a expansão dos géis por permitir uma interação polímero-solvente mais efetiva e uma maior força de repulsão eletrostática.

4.4.3 DETERMINAÇÃO DA ESTABILIDADE TÉRMICA VIA TG

As curvas da análise termogravimétrica, apresentadas na Figura 4.11, também mostram o comportamento térmico dos géis estudados.

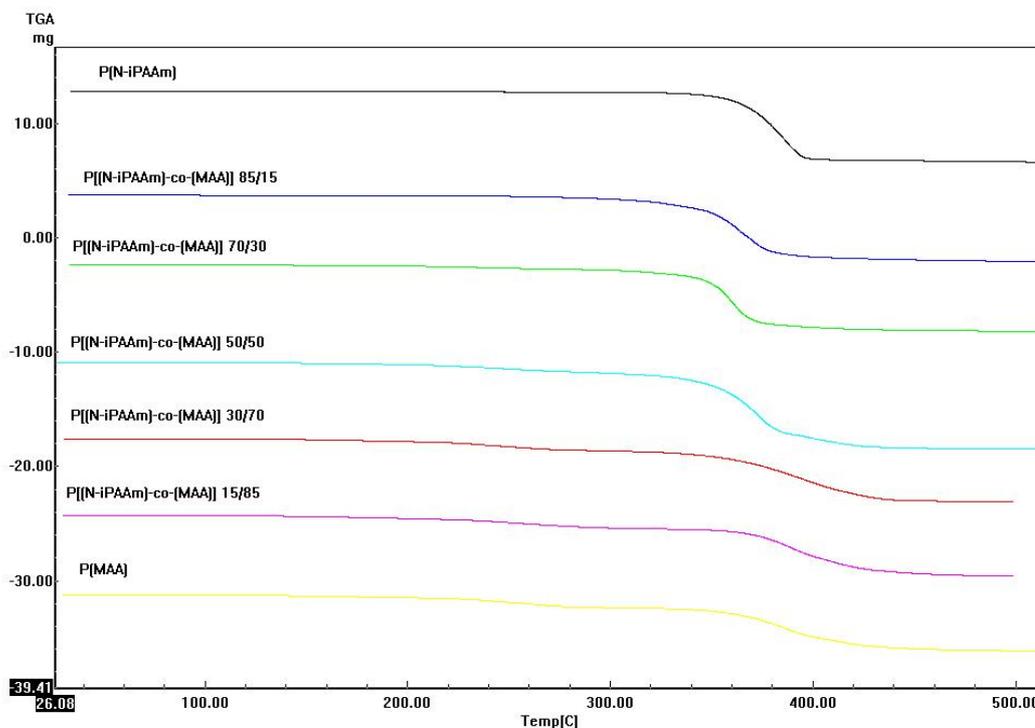


Figura 4.11: Curvas TG para os géis P(*N*-iPAAm), P(MAA) e seus copolímeros.

Pode-se observar que à medida que se aumenta a quantidade de ácido metacrílico na cadeia polimérica a temperatura de degradação vai diminuindo, confirmado pela menor temperatura de degradação vista nas curvas TG e pela maior perda de massa de MAA na primeira faixa de temperatura, conforme mostra a Tabela 4.3

Tabela 4.3: Porcentagem de perda de massa em duas faixas de temperatura fixas para os géis P(*N*-iPAAm), P(MAA) e seus copolímeros.

Gel	Perda de Massa		
	1 etapa 50-260°C	2 etapa 260-500°C	Total
100%	0,27%	94,00%	94,27%
85%	2,25%	87,15%	89,40%
70%	5,70%	84,65%	90,35%
50%	7,00%	83,00%	90,00%
30%	13,40%	75,00%	88,40%
15%	10,80%	64,00%	74,80%
0%	13,65%	70,50%	84,15%

Pela tabela é possível notar que, de uma forma geral, para a faixa de temperatura de 50 a 260°C, a quantidade de massa degradada aumenta do gel 100% ao gel 0%. Essa faixa de temperatura representa a primeira etapa de degradação do ácido metacrílico, e como há um aumento na quantidade de MAA nos géis, há uma maior perda de massa em função de uma maior quantidade de grupos carboxílicos presente. Na segunda faixa de temperatura, que vai de 260 a 500°C e representa a degradação do restante da cadeia polimérica, há uma redução na quantidade de massa degradada para os géis com maior quantidade de MAA em função das maiores perdas de massa ocorrida na primeira etapa.

Essa variação na estabilidade térmica dos géis estudados em função da composição de *N*-iPAAm na cadeia polimérica é resultado das modificações nas interações polímero-polímero já discutidas anteriormente.

4.5 INCORPORAÇÃO E LIBERAÇÃO DO ATENOLOL

Os testes de incorporação foram realizados com a imersão dos géis 100%, 85%, 70%, 50%, 30%, 15% e 0%, previamente secos, em solução de atenolol com concentração 150µg/ml sob agitação constante e em temperatura ambiente, conforme descrito no item 3.5. Já os testes de liberação do atenolol a partir dos géis ocorreram em água Milli-Q, de acordo com a metodologia descrita no item 3.6.

4.5.1 INCORPORAÇÃO DO ATENOLOL

Os valores da quantidade de massa incorporada aos géis 85%, 70%, 50%, 30%, 15% e 0% foram obtidos realizando o balanço de massa para o atenolol na solução de incorporação. Com o auxílio da Equação 4.1, resultado da regressão linear dos dados da curva de calibração do atenolol em água, e que pode ser vista na Figura 4.12, foram obtidos os valores finais das concentrações das soluções de incorporação. ABS é a absorbância medida na solução.

Assim, ao final das 72 horas, os valores medidos das absorbâncias finais (ABS_{final}) foram substituídos na Equação 4.1 obtendo os valores das concentrações finais de cada um dos sistemas. Foi considerado que, independente dos valores das ABS de cada solução no tempo zero, a concentração inicial para cada sistema era de 150µg/ml.

$$\text{ABS} = 0,0048 * \text{Concentração} + 0,00397 \quad (4.1)$$

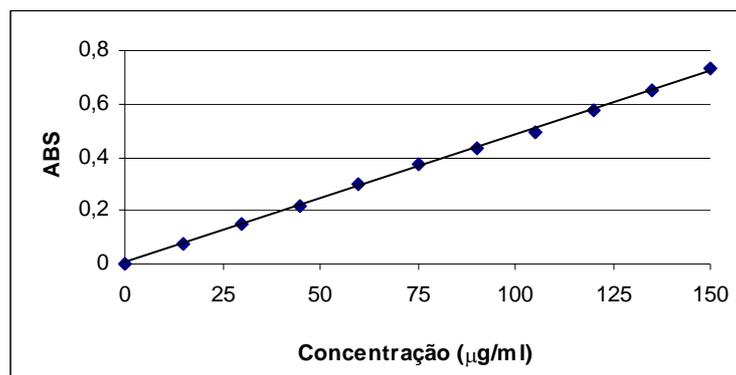


Figura 4.12: Curva de calibração do atenolol em água.

Portanto a massa de droga incorporada aos géis (M_i), Equação 4.2, foi determinada multiplicando o volume da solução (Vol), considerado constante ao longo do tempo, pela diferença entre a concentração inicial da solução de atenolol $[Atn_0]$ e a concentração final dessa mesma solução $[Atn_{final}]$.

$$M_i = Vol * ([Atn_0] - [Atn_{final}]) \quad (4.2)$$

Três casos podem ser considerados ao se utilizar esse método de determinação indireta de concentração através da absorbância (SOUSA *et al*, 2005): (1) a ABS_{final} é igual a ABS_0 , ou seja, a concentração dentro do gel é supostamente a mesma concentração do meio externo, não havendo uma preferência do polímero pela droga; (2) a ABS_{final} é maior que a ABS_0 , nesse caso o gel é capaz de absorver somente o solvente, mantendo o soluto (no caso a droga) fora de sua estrutura; (3) a ABS_{final} é menor que a ABS_0 . Nesse último caso há uma preferência de absorção da droga por parte do gel, demonstrando uma afinidade entre os dois.

Para o gel P(*N*-iPAAm) a massa de atenolol incorporada não pôde ser calculada usando as medidas de absorbância, pois os valores da ABS_{final} sofreram oscilações consideráveis se comparado à ABS_0 para esses géis, conforme mostra a Tabela AVII.1 do Anexo AVII. Assim, levando em consideração que para o gel 100% a diferença entre a ABS_{final} e a ABS_0 ocorreu devido ao fato de haver essas oscilações na leitura das absorbâncias, a massa de atenolol incorporada será calculada tendo como base o primeiro caso comentado anteriormente. Isso porque o tamanho do atenolol é considerado pequeno o suficiente para se supor sua entrada sem restrições para dentro do gel, uma vez que sua massa molar é de aproximadamente 266.

Portanto, a quantidade de droga incorporada no gel 100% ($M_{i_{gel\ 100\%}}$) será calculada pela Equação (4.3).

$$M_{i_{gel100\%}} = V_{gel} * [Atn_0] = \frac{(M_{GE} - M_{GS})}{\rho} \quad (4.3)$$

Onde V_{gel} é o volume da solução de atenolol dentro do gel, $[Atn_0]$ é a concentração inicial do atenolol, M_{GE} é o peso do gel 100% expandido, M_{GS} o peso do gel 100% seco e ρ é a densidade da solução. Nesse caso a densidade da solução está sendo considerada igual a densidade da água pura ($\rho = 1\text{g/cm}^3$).

Na Figura 4.13 pode ser visto o valor referente à quantidade média de massa de atenolol incorporada a cada gel usando as equações 4.3 para o gel 100% e 4.2 para os demais géis.

Como mostrado na Figura 4.13, a quantidade de atenolol incorporada depende basicamente da quantidade de ácido metacrílico existente no polímero. Conforme a quantidade de MAA vai aumentando há uma maior absorção da droga até a composição de 30% de MAA. A partir deste valor, ou seja, para os géis com conteúdo em MAA maior do que 30% percebe-se uma estabilização na quantidade de atenolol incorporada por volta de $2700 \pm 300 \mu\text{g}$.

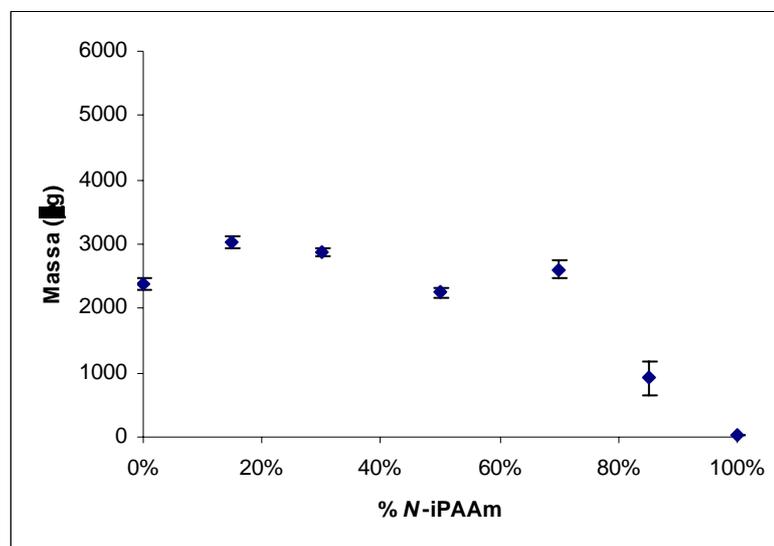
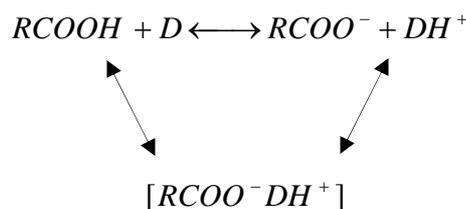


Figura 4.13: Quantidade em massa de atenolol incorporada aos géis P[(N-iPAAm)-co-(MAA)].

O comportamento de absorção do atenolol pode ser compreendido pela interação entre a droga e o ácido metacrílico. Essa interação é beneficiada pelas cargas positivas do atenolol e as cargas negativas do MAA devido à ionização do ácido carboxílico, que favorecem a formação de ligações iônicas entre o MAA e o fármaco. A interação entre o ácido metacrílico e a droga pode ser representada pela reação abaixo (JIMENEZ-KAIRUS *et al.*, 2005):



Onde $[RCOO^{-}DH^{+}]$ representa o par iônico entre a droga D e o grupo carboxílico RCOOH.

A interação entre o atenolol e um outro polieletrólito contendo grupos carboxílicos foi confirmado por técnicas de FTIR e de DSC por Jimenez-Kairuz (JIMENEZ-KAIRUS *et al.*, 2005), o que leva a crer que a interação entre a droga e o grupo carboxílico do MAA seja semelhante.

A Tabela 4.4 mostra a quantidade média em massa de atenolol incorporado pelos géis e a porcentagem de droga incorporada referente ao total disponível para incorporação (% Inc.), ou seja, referente à 25ml de solução com concentração de 150 μ g/ml.

Tabela 4.4: Massa e porcentagem de atenolol incorporado nos géis P[(N-iPAAm)-co-(MAA)].

Gel	Massa Incorporada (μ g)	% Inc.
100%	30,9	0,8%
85%	917,8	24,5%
70%	2607,9	69,5%
50%	2242,6	59,8%
30%	2869,0	76,5%
15%	3017,7	80,5%
0%	2382,2	63,5%
Disponível na Solução: 3750 μ g		

Como mostra a Tabela 4.4, o gel 100% possui a menor % Inc. entre os demais géis. Tal fato se deve ao gel P(N-iPAAm) não ter tido um grau de expansão considerável e de não possuir cargas iônicas, não havendo, assim, nenhuma interação preferencial da droga pelo polímero. Essa pequena incorporação de atenolol certamente deve estar relacionada com a solução da droga que foi absorvida pelo gel, ficando retida em sua estrutura após secagem do mesmo. Como o GEM deste gel foi baixo nesta solução, a massa de atenolol também seria pequena, o que justifica os valores encontrados.

O fato do gel 50% incorporar um pouco menos atenolol que o gel 70% pode ser explicado pelo valor do grau de expansão desse último gel. Apesar do gel 70% possuir uma menor quantidade de ácido metacrílico, ele teve o grau de expansão muito maior se comparado ao gel 50%. Conseqüentemente, essa grande expansão permitiu um maior acesso da droga aos sítios contendo o MAA, além de acomodar uma quantidade maior de atenolol dentro de sua estrutura tridimensional. Enquanto que para o gel 50% a incorporação de quase 60% do total disponível se deu mais em virtude da quantidade de MAA presente do que em virtude do grau de expansão.

Raciocínio análogo pode ser desenvolvido para explicar as quantidades de atenolol incorporadas aos géis 30%, 15% e 0%. Apesar desses géis não terem um GEM elevado quando comparados com os géis 85% e 70%, eles possuem uma maior quantidade de ácido metacrílico, o que resulta em uma maior interação entre polímero-droga e, por conseqüência, uma maior incorporação que os géis com maior quantidade de *N*-iPAAm. Para o gel 0%, que teve o menor grau de expansão em solução de atenolol de todos os polímeros, a incorporação de aproximadamente 63% do atenolol pode ter sido devida a essa interação polímero-droga.

Uma outra forma de determinar a massa de atenolol dentro dos géis foi realizada com a finalidade de compará-la com a massa da droga calculada pelo balanço de massa da solução de incorporação (M_i), obtida indiretamente pelas medidas de absorvância. Essa outra forma de determinação da massa, que será chamada de M_i^* , será dada pela diferença de massa dos géis secos antes e depois do processo de incorporação. A Figura 4.14 mostra as quantidades M_i e M_i^* para os géis, sendo os valores apresentados na Tabela AVII.2 do Anexo VII.

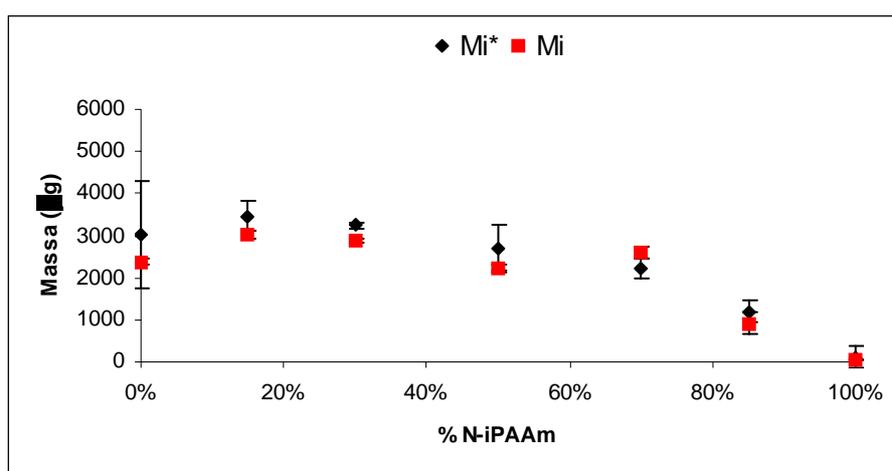


Figura 4.14: Massa de atenolol calculada usando o balanço de massa da solução de incorporação (M_i) e pela diferença de massa dos géis secos antes e depois da incorporação (M_i^*).

Conforme mostra a Figura 4.14, os valores de M_i^* são ligeiramente maiores do que os de M_i para todos os sistemas, exceto para o gel 70%. Poder-se-ia considera-los aproximadamente iguais, uma vez que esses valores estão dentro do desvio padrão dos dados obtidos. Porém, o método de determinação de M_i^* não foi considerado como uma forma segura de quantificar a massa de atenolol dentro do gel devido ao fato de que a secagem após a incorporação foi feita a temperatura ambiente. Como constatado anteriormente, a interação do atenolol com a água parece ser bem efetiva, devido ao seu forte caráter hidrofílico, de forma que, algumas moléculas de água poderiam ter ficado retidas dentro da estrutura desses géis, aumentando o valor de sua massa. Essa medida foi feita apenas como uma forma de comparação com o método utilizado para determinar M_i , que é mais confiável e que foi utilizado como ponto de partida para a liberação.

4.5.2 LIBERAÇÃO DO ATENOLOL

Após a incorporação do atenolol nos géis, os mesmos foram colocados para secar ao ambiente por 72 horas e, em seguida, por 24 horas em estufa a vácuo com pressão absoluta de 12cmHg e temperatura de 25°C.

Os testes de liberação foram realizados à temperatura ambiente ($25 \pm 3^\circ\text{C}$), tendo como ambiente de liberação a água Milli-Q pura com pH 7.0. Os resultados foram obtidos em triplicata para os géis 100%, 85%, 70% e 50% e em duplicata para os géis 30%, 15% e 0%. Todos os valores apresentados nessa seção serão referentes à média dos valores obtidos em cada experimento para cada gel. Os resultados de cada experimento podem ser encontrados no Anexo VII.

Nas Figuras 4.15 e 4.16 encontram-se as quantidades em massa de atenolol liberada e a porcentagem de atenolol liberada em relação ao total incorporado, respectivamente.

O gel 100% não entrará na discussão dos resultados aqui apresentados, primeiro por apresentar uma quantidade incorporada de atenolol muito pequena, cerca de 30 μg e, segundo, pelo fato de os resultados obtidos na liberação, para esse gel, apresentarem uma oscilação muito grande, não sendo possível tirar conclusões confiáveis a respeito de seu comportamento na liberação do atenolol nas condições estudadas e com a metodologia empregada.

Pela Figura 4.15 pode-se ver que os géis com maior quantidade de *N*-iPAAm liberaram uma maior quantidade de atenolol que os géis enriquecidos com MAA, e que o P(MAA) foi o sistema com a menor quantidade da droga liberada.

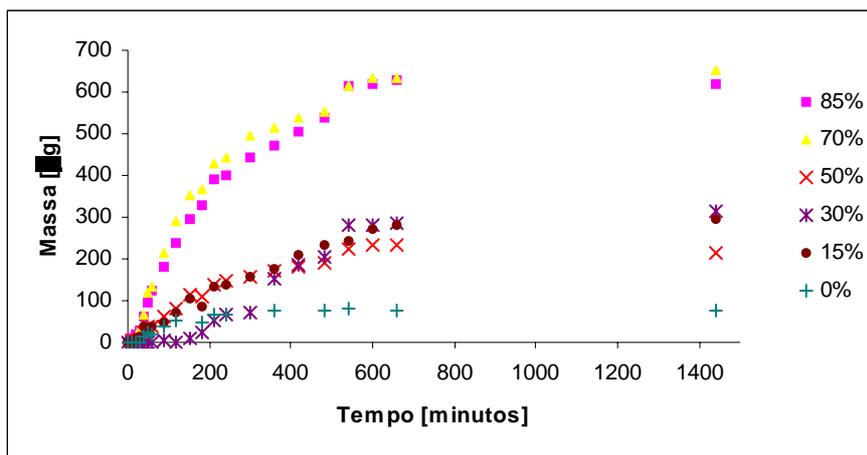


Figura 4.15: Quantidade em massa de atenolol liberada pelos géis P[(N-iPAAm)-co-(MAA)] em função do tempo.

Esse fato pode ser explicado pela forte interação entre os polímeros com grandes quantidades de ácido metacrílico e a droga, resultando na formação de ligações iônicas. Além disso, de acordo com o estudo de comportamento de expansão dos géis P(N-iPAAm), P(MAA) e P[(N-iPAAm)-co-(MAA)] realizados por Díez-Peña e colaboradores (DÍEZ-PEÑA *et al.*, 2003) os géis enriquecidos com N-iPAAm expandem mais e a uma taxa mais rápida que os demais géis, o que também contribui para a liberação de uma quantidade maior do fármaco, uma vez que uma maior expansão dá acesso a uma maior quantidade de água ao interior do gel e, conseqüentemente, uma maior quantidade de par iônico droga-polímero pode ser desfeita permitindo a difusão mais rápida da droga para o meio externo.

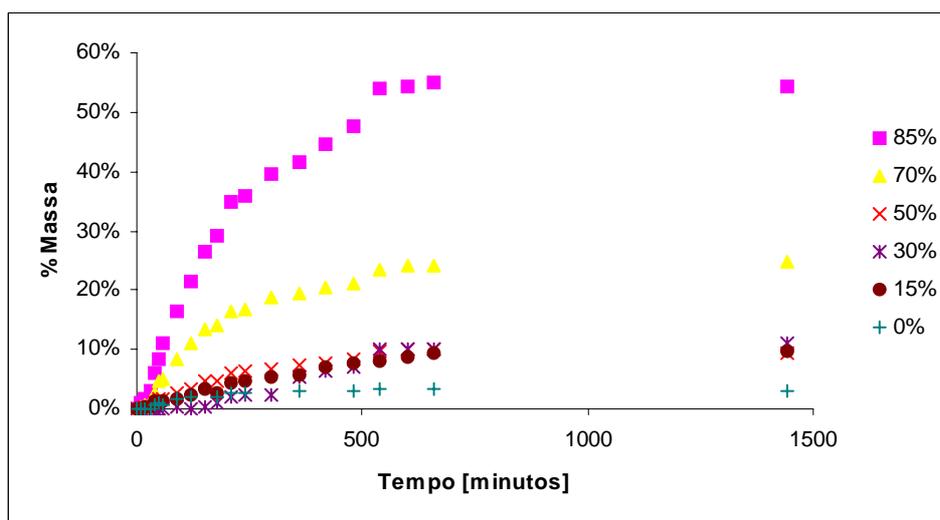


Figura 4.16: Porcentagem de atenolol liberado em relação ao total incorporados pelos géis P[(N-iPAAm)-co-(MAA)] em função do tempo.

Apesar dos géis 85% e 70% terem liberado praticamente a mesma quantidade em massa da droga, o gel 85% liberou uma porcentagem maior em relação à porcentagem liberada pelo gel 70%, conforme mostra a Figura 4.16. Isto deve-se aos fatos de que o gel 85% possui um GEM maior do que o gel 70%, neste meio, e uma menor quantidade de MAA que facilita a liberação do atenolol. Ainda por essa figura, é fácil perceber que os géis com maior quantidade de MAA, que incorporaram uma maior quantidade de atenolol, liberaram muito pouco em comparação ao incorporado, cerca de 10% para os géis 50%, 30% e 15% e cerca de 3% para o gel 0%. Resultado da forte interação iônica entre o atenolol e o grupo ácido carboxílico.

A Figura 4.17, mostra a razão de liberação M_t/M_{eq} em função do tempo, onde M_t é a quantidade de atenolol liberada no tempo “t” e M_{eq} é a quantidade total de atenolol liberado para cada gel após o período de 1400 minutos. As curvas dessa figura representam a velocidade de liberação para cada gel, e como se pode ver, todos os géis, com exceção do gel 30%, liberaram 80% ou mais do fármaco em 540 minutos e que os géis 0%, 70% 50% e 85% liberaram a droga a uma taxa mais rápida que os géis 30% e 15%. Isso porque os géis 30% e 15%, com grande quantidade de ácido metacrílico, podem ter expandido de forma mais lenta que os demais géis por causa da formação de grande quantidade de ligações de hidrogênio e de complexos hidrofóbicos que reduzem a taxa de expansão, principalmente no início. Tal comportamento dessa cinética de expansão foi observado por Díez-Peña e colaboradores (DÍEZ-PEÑA, 2002b) para géis com as mesmas porcentagens de *N*-iPAAm e MAA na cadeia polimérica que as utilizadas nesse trabalho.

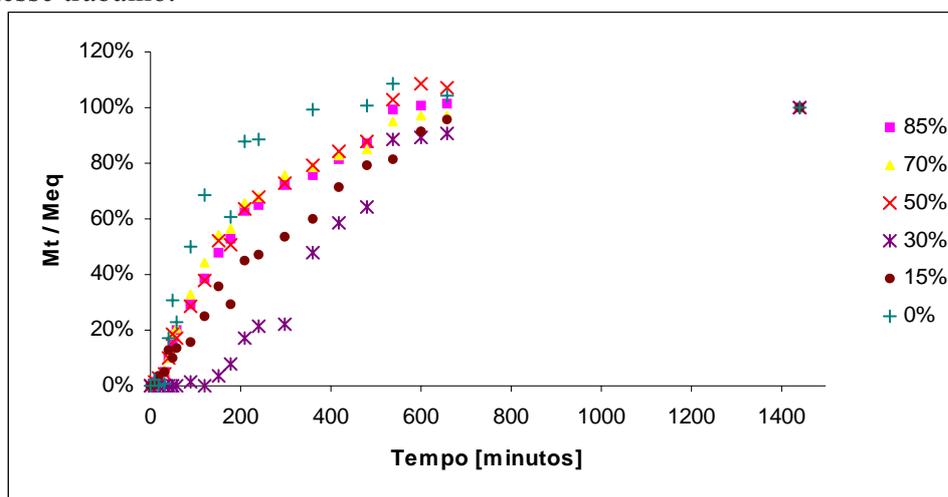


Figura 4.17: Porcentagem de atenolol liberada em relação ao total liberado para os géis P[(*N*-iPAAm)-co-(MAA)].

Ainda com relação ao gel 30%, houve a existência de um tempo morto antes de dar início à liberação, que pode ser atribuído ao gel seco com 30% de *N*-isopropilacrilamida ter um caráter

extremamente hidrofóbico que impede a penetração da água em seu interior e, com isso, impede a difusão do fármaco para o meio aquoso, uma vez que o coeficiente de difusão em polímeros vítreos é muito baixo.

Para entender melhor como funciona o processo de liberação em géis polieletrólitos e que possuem uma certa interação iônica com a droga, Jimenez-Kairus e colaboradores (JIMENEZ-KAIRUS *et al*, 2005) sugeriram um esquema simples para a compreensão desse processo, e que pode ser visto esquematicamente na Figura 4.18.

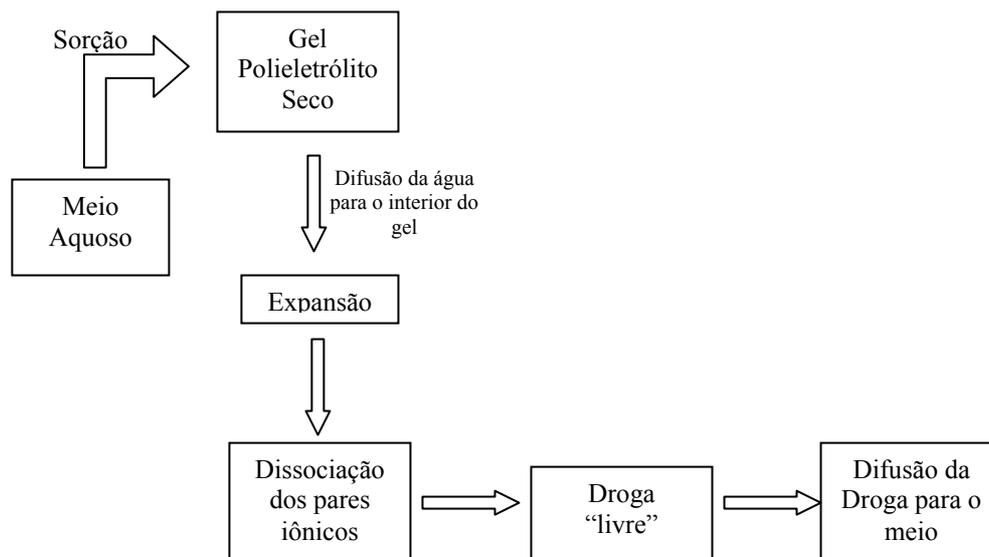


Figura 4.18: Esquema representativo para o processo de liberação de drogas em géis polieletrólitos (adaptado de JIMENEZ-KAIRUS *et al*, 2005).

Quando o gel seco é colocado no ambiente aquoso, as moléculas de água começam a se difundir para o interior do gel, com maior ou menor dificuldade dependendo da hidrofobicidade do complexo formado e do tamanho dos poros disponíveis para isso. A medida em que a água penetra no gel, esta começa a interagir com os sítios hidrofílicos levando à expansão do mesmo e reduzindo a força das interações hidrofóbicas. Além disso, caso o pH da solução aquosa seja superior ao pKa do polieletrólito da cadeia polimérica, os grupos carboxílicos irão se ionizar contribuindo para a expansão. Ao mesmo tempo, a água já no interior do gel irá dissociar o par iônico formado entre polímero-droga (ver equação 4.4) que ficará livre para se difundir do interior do gel para o meio externo.

O processo de liberação do gel será dominado isoladamente por uma das três etapas principais descritas anteriormente. São elas: difusão da água para dentro de gel, que irá determinar o tempo de relaxação da cadeia; difusão da droga para fora do polímero, e; dissociação do par iônico entre polímero-droga. Ainda poderá haver a combinação simultânea entre essas etapas para o processo de liberação.

No estudo de qual mecanismo de difusão irá se enquadrar para os sistemas estudados nesse trabalho, não será considerada a etapa de dissociação dos pares iônicos, ou melhor, a dissociação desses pares é muito rápida comparada com o tempo de relaxação da cadeia polimérica e com o tempo necessário para a difusão do atenolol.

O estudo do mecanismo será na direção de se analisar os dados de liberação pelos géis 85%, 70%, 50%, 30%, 15%, 0% em dois modelos cinéticos e, por último, será usado a Equação 2.10 para determinar o valor do expoente “n” e da constante “k” para cada gel. Os modelos cinéticos escolhidos foram o modelo representando a difusão pelo Caso II ($n = 1$) e o modelo representando o mecanismo de difusão Fickiano ($n = 0,5$). Esses dois modelos são representados, respectivamente, pelas Equações 4.4 e 4.5, obtidas a partir da substituição dos valores de “n” na Equação 2.10. A determinação de “n” e de “k” foi feita por meio da linearização da Equação 2.10, representada pela Equação 4.6. A análise de qual modelo se enquadra melhor à taxa de liberação foi realizada construindo as curvas com os dados de liberação (M_t / M_{eq}) em função do tempo ou da raiz quadrada do tempo pelas Equações 4.4 e 4.5, respectivamente.

$$\frac{M_t}{M_{eq}} = kt \quad (4.4)$$

$$\frac{M_t}{M_{eq}} = kt^{1/2} \quad (4.5)$$

$$\ln\left(\frac{M_t}{M_{eq}}\right) = n * \ln(t) + \ln(k) \quad (4.6)$$

Onde n é o expoente de difusão e k é a constante cinética.

Todas as equações são equações de retas e a regressão linear dos pontos obtidos permite verificar qual modelo melhor representa os dados de liberação analisando-se os valores do coeficiente de correlação R^2 . O valor de k também é obtido pela regressão linear dos pontos plotados, analisando-se os valores do coeficiente angular das equações obtidas. É importante lembrar que foram usados aproximadamente os 60% iniciais da liberação para cada gel, de acordo com as restrições de aproximação dessas equações.

Voltando a Figura 4.17, é possível verificar que o gel 0% teve a liberação dos 60% iniciais mais rápida que os demais géis, cerca de 180 minutos. Os géis 85%, 70% e 50% liberaram os 60% iniciais de atenolol mais rápido (± 210 minutos) que os géis 30% (± 480 minutos) e 15% (± 360 minutos). Provavelmente por esses dois últimos géis apresentarem uma

taxa de expansão mais lenta que os demais géis, conforme o encontrado em (DÍEZ-PEÑA *et al.*, 2002b).

A Tabela 4.5 mostra os valores dos expoentes de difusão “n” para os 2 modelos estudados, além do coeficiente k e do coeficiente de correlação R^2 para cada reta obtida. Também é apresentado nesta tabela, os valores obtidos para “n” e “k” pela Equação 2.10 linearizada e o valor de R^2 . Como se pode observar, nenhum gel se enquadrou bem ao modelo de difusão Fickano, ou seja, a liberação do atenolol para os sistemas verificados não é proporcional à raiz quadrada do tempo, ou melhor, a difusão do atenolol para o meio não é a etapa controladora do processo de liberação.

Tabela 4.5: Valores de n, k e R^2 obtidos pela regressão linear dos modelos cinéticos estudados para cada sistema de gel.

Gel	Modelo Fickano			Caso II			Equação 2.10		
	n	k	R^2	n	k	R^2	n	k	R^2
85%	0,5	0,0482	0,9187	1,0	0,0031	0,9907	1,1785	0,0012	0,8699
70%	0,5	0,0514	0,9227	1,0	0,0033	0,9801	1,2714	0,0009	0,9588
50%	0,5	0,0490	0,9061	1,0	0,0032	0,9731	1,0473	0,0022	0,8771
30%	0,5	0,0292	0,7364	1,0	0,0014	0,9074	2,3154	0,0000	0,9575
15%	0,5	0,0355	0,9399	1,0	0,0018	0,9654	1,0558	0,0015	0,9106
0%	0,5	0,0608	0,8030	1,0	0,0043	0,8130	1,7833	0,0001	0,7202

Pelos resultados, a etapa que controla o processo de liberação do atenolol para os géis 85%, 70%, 50% e 15% é o tempo de relaxação da cadeia polimérica, ou seja, o tempo necessário para que a água difunda para dentro do gel e interaja com o polímero, ocorrendo a expansão e permitindo a difusão rápida do soluto para fora do gel. Essa conclusão pode ser relacionada com os valores de R^2 do modelo representando o Caso II, que são maiores do que a regressão do modelo Fickano e pelos valores de “n”, obtidos pela Equação 4.6, terem sido próximos de 1,0, apesar de que para esses géis os valores do coeficiente de correlação foram menores que 0,95.

Para os géis 30% e 0% nenhum modelo representou com confiança os dados de liberação obtidos, uma vez que o valor de R^2 foi baixo para todos os modelos. Provavelmente esses valores foram resultados da existência do tempo morto para o gel 30% e de alguma instabilidade ou flutuação nas medidas de absorvância obtidas para o gel 0%. Para esses géis o valor de “n” foi próximo de 2, sugerindo que o modelo que representa esse comportamento é o Super-Caso II, (FRISCH e STERN, 1983; BRAZEL e PEPPAS, 2000). Porém, essa suposição e o

comportamento destes dois géis devem ser investigados para maior compreensão e esclarecimento dos mesmos.

A Figura 4.19 mostra a variação dos valores da constante cinética k para cada modelo em função da composição de N -iPAAm nos géis. Para os casos dos modelos representando o mecanismo de difusão Fickano e Caso II, Figura 4.19 (a) e (b), respectivamente, os valores de k se mantêm praticamente constantes para os géis com 50% ou mais de N -iPAAm, havendo uma redução para esses valores para os géis 30% e 15% e atingindo o valor máximo para o gel 0%. Enquanto que para os valores de k representados pela Figura 4.19 (c) já houve uma maior variação em seus valores, obtendo os valores mínimos para os géis 0% e 30% e os máximos para os géis 15% e 50%.

Como a constante cinética k é um parâmetro agrupado que inclui, propriedades geométricas do gel, o coeficiente de difusão, propriedades do soluto e interações polímero-soluto, não foi possível fazer uma análise mais aprofundada sobre quais parâmetros estão tendo maior influência em seus valores, uma vez que os dados obtidos são insuficientes para isso.

Porém, como “ k ” representa uma constante cinética da liberação é possível fazer uma análise global de seus valores para o mecanismo de liberação representado pelo Caso II, que foi o modelo que mais se enquadrou aos dados de liberação. O gel 0%, por exemplo, possui uma taxa de liberação mais rápida que os demais géis, conforme mostra a Figura 4.17. De acordo com a Tabela 4.5 esse mesmo gel possui o maior valor de “ k ” ($k = 0,0043$). A mesma análise pode ser feita para os demais géis. Os géis 85%, 70% e 50% possuem uma taxa de liberação muito próxima, porém mais rápida que os géis 30% e 15% e mais lenta que gel 0%. Os valores de “ k ” para esses géis também foram próximos ($k = 0,0032 \pm 0,0001$), maiores que o “ k ” dos géis 15% ($k = 0,0018$) e 30% ($k = 0,0014$). Dessa forma, se for considerado que todos os parâmetros que formam a constante “ k ”, com exceção do coeficiente de difusão, fossem iguais e constantes para todos os géis e que a quantidade de droga liberada fosse igual à total incorporada, os valores da constante cinética determinaria a facilidade ou a dificuldade com que o solvente, no caso a água, teria para se difundir para dentro do gel e, conseqüentemente, relaxar as cadeias do polímero, conforme o mecanismo descrito pelo Caso II. Assim, o coeficiente de difusão da água no gel 0% seria o maior, no gel 30% o menor e nos demais géis seria intermediário a esses dois.

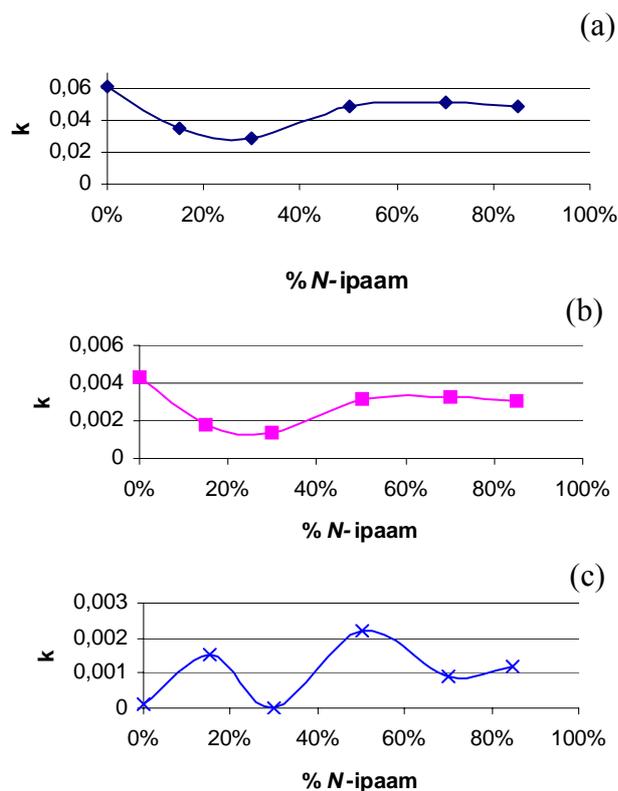


Figura 4.19: Valores da constante cinética k para os modelos (a) Fickiano, (b) Caso II e (c) Equação 2.10 em função da composição de N -iPAAM nos copolímeros.

4.6 INCORPORAÇÃO E LIBERAÇÃO DA INSULINA

Os testes de incorporação foram realizados com a imersão dos géis 100%, 85%, 70%, 50%, 30%, 15% e 0%, previamente secos, em solução de insulina com concentração de 0,5mg/ml sob agitação constante e em temperatura ambiente, conforme descrito no item 3.5. Já os testes de liberação de insulina a partir dos géis ocorreram em água Milli-Q, de acordo com a metodologia descrita no item 3.6.

Os resultados da incorporação da insulina nos géis 100%, 85%, 70%, 50%, 30%, 15% e 0% podem ser vistas na Tabela 4.6. Nessa tabela, são apresentados os valores das ABS no tempo inicial e final para os Experimentos a-1 e a-2, sendo os valores das ABS para todos os experimentos encontrados no Anexo VIII. Como pode-se notar, após o tempo de 72 horas houve uma diferença muito grande nos valores da ABS_{final} quando comparado a ABS_0 . Tal aumento se deu pelo fato da solução de incorporação utilizada sofrer precipitação ao longo das 72 horas. E

como o sistema permanecia em constante agitação, as partículas precipitadas ficaram em suspensão, aumentando assim o valor da ABS_{final} em todos os sistemas.

Tabela 4.6: Valores das ABS das soluções de insulina antes do processo de incorporação e após as 72 horas.

Gel	Experimento (a-1)		Experimento (a-2)	
	ABS_0	ABS_{final}	ABS_0	ABS_{final}
100%	0.3774	1.0511	0.3675	1.1727
85%	0.3736	1.4549	0.3750	1.4856
70%	0.3737	1.4109	0.3650	1.3849
50%	0.3686	1.4093	0.3675	1.3159
30%	0.3720	1.3351	0.3693	1.2396
15%	0.3699	1.2543	0.3694	1.1565
0%	0.3654	0.9149	0.3693	1.1553
Branco	0.3739	1.1014	–	–

Para verificar se a presença dos géis na solução de insulina estaria causando alguma instabilidade na solução de incorporação, que porventura poderia resultar na precipitação, foi realizado um experimento nas mesmas condições da incorporação, porém sem gel presente nessa solução de insulina. O resultado mostrou que mesmo sem o gel, a solução de insulina (Branco) precipitou ao longo das 72 horas, de acordo com o valor encontrado na última linha da Tabela 4.6.

De acordo com Sluzky e colaboradores (SLUZKY *et al.*, 1991), temperaturas elevadas, estresse mecânico e a presença de superfícies hidrofóbicas, como Teflon e o ar, são condições suficientes para desestabilizar soluções de insulina, levando assim à sua precipitação. Essa desestabilização é atribuída à adsorção da insulina a interfaces hidrofóbicas, sendo a etapa inicial da desestabilização a nucleação, ou seja, a formação de agregados que são percussores da precipitação. Esses agregados podem ser tanto de unidades simples de insulina (monômeros), quando de dímeros ou hexâmeros. Dependendo da quantidade de hexâmeros presentes na solução a estabilidade da mesma é aumentada ou diminuída. Quando a quantidade de hexâmeros for grande a estabilidade da solução aumenta e quando for pequena diminui. Isso porque esses hexâmeros reduzem a área de contato entre os monômeros e a superfície hidrofóbica, retardando, assim, a etapa de nucleação.

No caso da solução de insulina usada no processo de incorporação a precipitação pode ser atribuída à presença do agitador magnético que possui uma superfície de Teflon e, também, pelo fato da presença de ar sobre a solução, que, devido a agitação, pode ter se solubilizado na solução de insulina e auxiliado na nucleação e posterior precipitação.

Com isso, não foi possível determinar a quantidade de insulina incorporada aos géis utilizando a mesma técnica usada na incorporação do atenolol. A comparação entre as massas dos géis secos antes e depois do processo de incorporação seria uma forma de verificar, pelo menos de forma qualitativa, se a insulina foi ou não incorporada. Para fazer essa comparação, o mesmo processo de incorporação usando a solução de insulina foi realizado usando-se apenas a solução tampão fosfato, que é o solvente usado para fazer a solução de insulina. A Figura 4.20 mostra a massa dos géis secos antes de serem usados no processo de incorporação. Pode-se notar que as massas dos géis usados na incorporação da insulina foram as mesmas dos géis usados na solução tampão fosfato, o que significa dizer que qualquer variação na massa dos géis secos após o processo de incorporação em relação à massa dos géis secos antes da incorporação pode ser relacionada a uma certa quantidade de insulina e/ou de sais que ficaram incorporados nos géis.

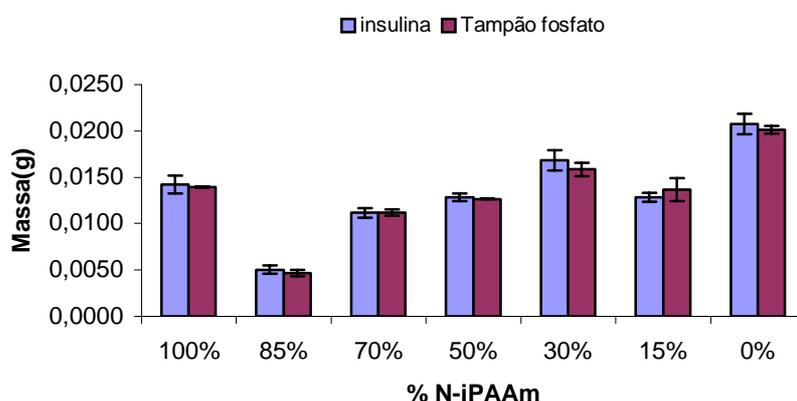


Figura 4.20: Massa dos géis secos antes de passarem pelo processo de incorporação usando-se soluções de insulina e tampão fosfato.

A Figura 4.21 mostra as massas dos géis secos após passarem pelo processo de incorporação tanto em solução de insulina quanto em solução tampão fosfato. Pelos resultados das Figuras 4.20 e 4.21 é possível notar que em ambas as soluções houve um aumento na massa dos géis secos após a incorporação em relação à massa dos géis antes da incorporação, o que leva a crer que a presença da insulina e/ou dos sais foi a responsável por esse aumento.

Comparando-se agora as M_{GS} após a incorporação, os géis que ficaram na solução de insulina tiveram uma massa maior do que as dos géis que ficaram na solução tampão fosfato, o que pode ser indício de incorporação de insulina nos géis.

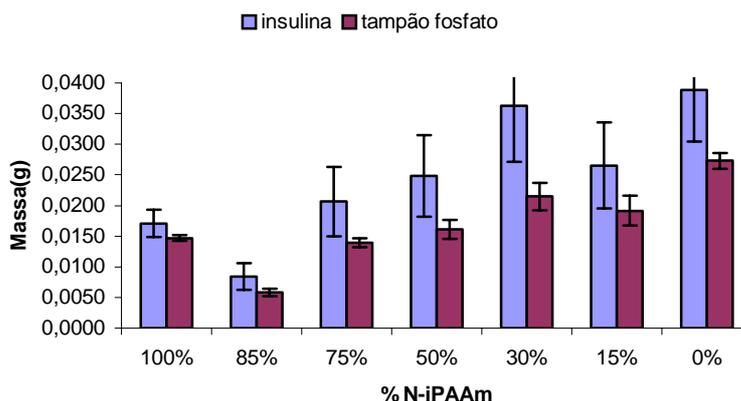


Figura 4.21: Massa dos géis secos após o processo de incorporação usando soluções de insulina e tampão fosfato.

Porém, não se pode atribuir que essa diferença das massas dos géis, representadas na Figura 4.21, é a quantidade de insulina incorporada, pois não se pode afirmar que a presença de insulina na solução não tenha favorecido a entrada de uma maior quantidade de sais para dentro dos géis e, também, que a insulina não tenha se aderido à superfície dos géis, causando essa variação.

Portanto, não sendo possível estimar a quantidade de insulina incorporada aos géis devido à presença dos sais nas soluções, o processo de liberação foi realizado sem essa determinação.

A Figura 4.22, mostra a concentração da insulina liberada em 25ml de solução tampão fosfato (pH 7.4) ao longo do tempo para os géis 100%, 50% e 0% e os valores da “concentração” da solução usada como padrão (Branco). Esse Branco é a solução tampão fosfato sem a presença de géis. As concentrações da solução de liberação ao longo do tempo foram calculadas usando-se a equação obtida pelo ajuste linear dos dados da curva de calibração. Tanto a equação quanto a curva podem ser encontradas no Anexo VIII.

Como mostra a Figura 4.22, no período de 8 horas não houve aumento significativo na concentração da solução de liberação, ou melhor, para esse caso, os valores das ABS obtidos ao longo do tempo não tiveram valores altos o suficiente para atingirem a faixa de concentração estimada no ajuste feito pela linearização dos dados da curva de calibração.

As curvas obtidas na liberação para todos os géis podem ser vistas nas Figuras AVIII.3 a AVIII.9 do Anexo VIII.

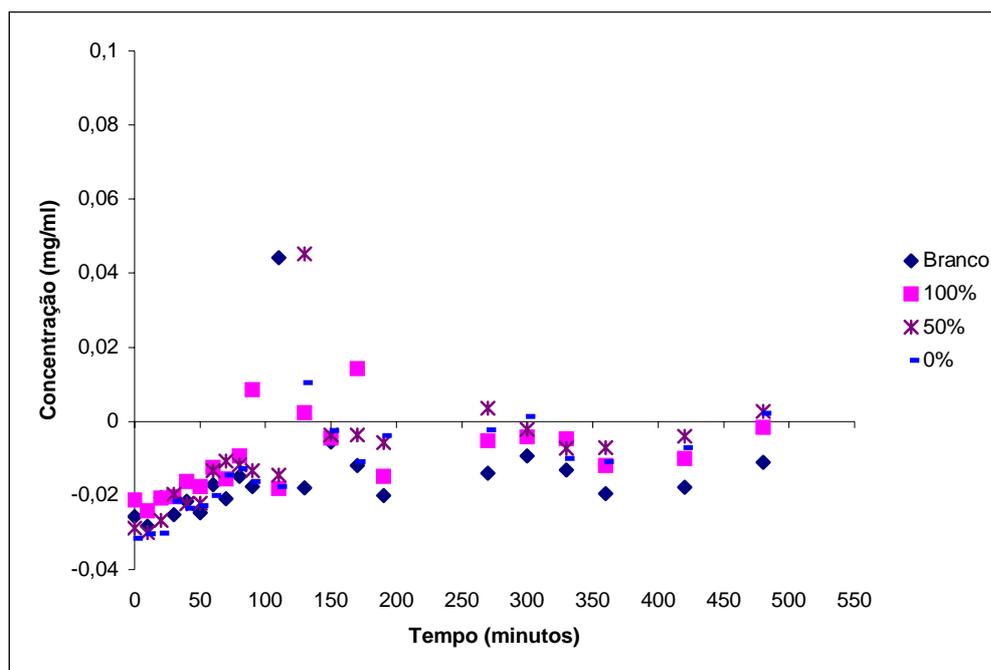


Figura 4.22: Valores da concentração da solução de insulina liberada ao longo de 8 horas para os géis 100%, 50% e 0% e para o Branco.

Esse resultado de liberação foi inicialmente atribuído ao fato da insulina presente na solução de incorporação ter precipitado, fazendo com que não ocorresse a incorporação, uma vez que o Branco teve o mesmo comportamento de “liberação” que os géis. Em vista disso, foi realizado um novo teste de incorporação para os géis 100% e 70% por um período de 24 horas, período onde não foi observada nenhuma precipitação. Também foi feito novamente um Branco com a solução de insulina usando o mesmo procedimento sem a presença de gel. A Tabela 4.7, mostra os valores da ABS_0 e da ABS_{final} para esse teste.

De acordo com os valores mostrados na Tabela 4.7, houve um aumento insignificativo para todos os valores da ABS_0 após o período de 24 horas, inclusive para o Branco. Isso sugere que, após o período de incorporação, a concentração de insulina dentro do gel é inferior ou no máximo igual à concentração da solução fora do gel, conforme o explicado no item 4.5 referente à incorporação do atenolol.

Tabela 4.7: Valores das ABS no início da incorporação e após um período de 24 horas.

Gel	Incorporação de 24 horas	
	ABS_0	ABS_{final}
100%	0.4551	0.4581
70%	0.4566	0.4724
Branco	0.4458	0.4645

O teste de liberação para esses géis confirma tal hipótese. A Figura 4.23, mostra a variação da concentração das soluções de liberação em função do tempo para os géis 100% e 70% que ficaram na incorporação por 24 horas, e para o Branco. O comportamento dessas curvas é semelhante ao comportamento das curvas de liberação dos géis que passaram pelo processo de incorporação de 72 horas.

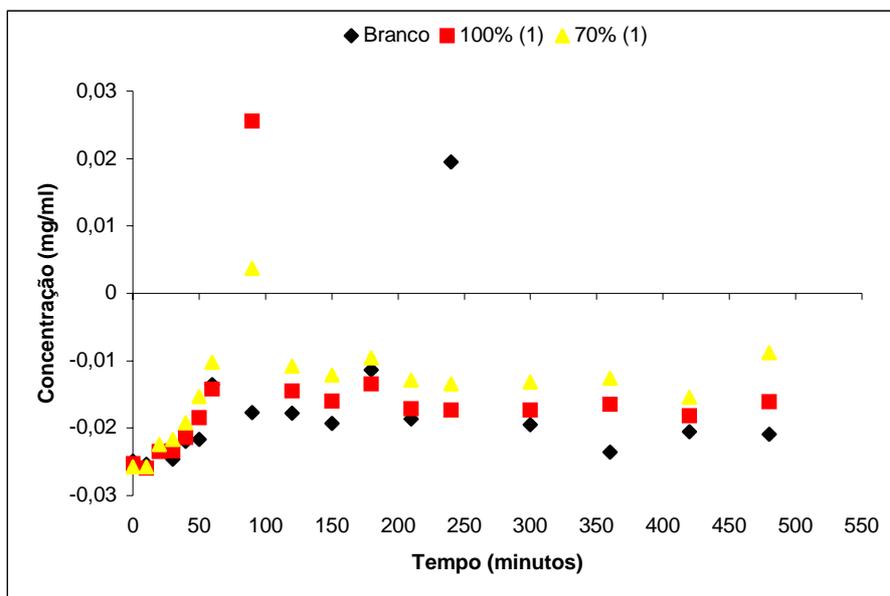


Figura 4.23: Curva do perfil de liberação para os géis 100% e 70% após um período de incorporação de 24 horas.

Com esse resultado, a hipótese de que a precipitação da solução de incorporação poderia ser a causa da não incorporação da insulina aos géis foi descartada. Outras duas hipóteses podem ser usadas para tentar explicar o comportamento desses géis na incorporação e liberação da insulina. A primeira é que a massa de insulina incorporada pelos géis e depois liberada pelos mesmos foi muito pequena, não sendo possível sua detecção pelas técnicas utilizadas neste trabalho (UV-Vísivel e medidas de massa). A segunda hipótese tem como base o fato dos géis sintetizados no presente trabalho funcionarem como uma espécie de “peneira molecular” à insulina, permitindo a entrada do solvente e mantendo a droga fora de sua estrutura.

Os hidrogéis expandidos normalmente são modelados como sendo uma estrutura porosa, onde a água preenche esses poros distribuídos pela estrutura polimérica. O transporte de soluto ocorre no interior desses poros preenchido com água. Dessa forma, qualquer fator que reduza o tamanho desses espaços irá interferir na difusão do soluto. De forma geral, a difusividade de solutos em géis diminui com o aumento da densidade de ligações cruzadas, com o aumento do soluto ou com a redução do volume de água dentro do gel. Três formas de retardar ou de impedir a passagem do soluto para a rede polimérica têm sido propostas (AMSDEN, 1998): (1) por

obstrução física a passagem do soluto; (2) pelo aumento do arraste hidrodinâmico da molécula de soluto e (3) reduzindo o volume disponível dentro do gel para o solvente.

Dessa forma, a retenção da insulina fora do gel pode ser explicada pelo tamanho de sua molécula. Como a insulina é uma molécula relativamente grande quando comparada a substâncias comuns, com massa molar por volta de 6000, os poros existentes nesses géis não têm dimensões suficientes para permitir a entrada de insulina para dentro do gel, mas somente moléculas do solvente que possuem um tamanho muito menor que o da droga. Outro fato que corrobora para exclusão da insulina pelos géis com MAA é a repulsão eletrostática. Segundo Morishita e colaboradores (MORISHITA *et al.*, 2002) a insulina possui cargas negativas na faixa do pH fisiológico. Como o pH da solução de incorporação é de 7,4, bem próximo ao pH fisiológico, a carga negativa da insulina seria repelida pelas cargas negativas dos grupos carboxílicos dissociados do MAA presente nos géis, dificultando ainda mais a difusão da droga para dentro do gel. Ou seja, neste caso, os géis poderiam ser aplicados no Processo Gel, conforme mencionado item 2.6.1.

5. CONCLUSÕES E SUGESTÕES

A realização desse projeto permitiu uma maior compreensão sobre as interações moleculares que atuam na cadeia dos polímeros poli(*N*-isopropilacrilamida), poli(ácido metacrílico) e seus copolímeros com composições variadas de *N*-iPAAm quando sujeitos a condições diferentes de temperatura e de meios usados na expansão desses géis. Para isso, os géis foram sintetizados e caracterizados em relação ao grau de expansão mássico e volumétrico e em relação às propriedades térmicas. Ainda foi verificado seu uso como dispositivos de liberação de medicamentos para a insulina e para o atenolol.

A síntese dos géis foram realizadas com sucesso, sendo as proporções dos monômeros *N*-iPAAm e MAA na cadeia dos polímeros, determinadas teoricamente antes da síntese dos géis, confirmadas experimentalmente pela análise orgânica elementar.

Os testes para verificação do grau de expansão mássico mostraram que a composição de MAA na cadeia polimérica tem grande influência no GEM. Além disso, a composição da solução usada para expandir os géis e o pH da mesma também modifica os valores para o GEM, principalmente para os polímeros contendo ácido metacrílico em sua estrutura. Essa variação no grau de expansão mássico pode ser atribuída ao aumento da hidrofiliçidade dos polímeros devido à presença do MAA, que também contribuiu para uma maior formação de ligações de hidrogênio entre os componentes, além de favorecer uma maior expansão dos géis em pH's acima de 5,5 e a contração dos mesmos para o pH de 1,2 devido às interações inter e intramoleculares existentes.

O grau de expansão volumétrico dos sistemas em função da temperatura mostrou que os géis com uma quantidade superior a 50% de *N*-iPAAm na cadeia do polímero apresentaram uma transição de fases de segunda ordem, ou contínua, com exceção do P(*N*-iPAAm) que teve uma transição de fases de 1^a ordem, confirmada pelos teste de DSC para determinação da T_f . Os demais géis não apresentaram nenhuma sensibilidade na faixa de temperatura entre 20 e 70°C, o que comprova que uma pequena quantidade de MAA aumenta a hidrofiliçidade da cadeia polimérica, resultando em uma maior interação polímero-solvente e desfavorecendo as interações hidrofóbicas.

Os resultados das análises térmicas mostraram que a temperatura de transição vítrea aumentou para o polímero P[(*N*-iPAAm)-co-(MAA)] 85/15 em comparação ao P(*N*-iPAAm) devido a formação de ligações de hidrogênio entre os grupos carboxílico e amida, que restringiram as movimentações moleculares. Porém não foi possível determinar a T_g dos géis com composição de MAA superior a 85% devido a esse evento estar próximo à primeira etapa

de degradação do ácido metacrílico.

As curvas DSC para determinação da T_d também comprovam a formação de interações moleculares fortes, provavelmente ligações de hidrogênio, que resultaram em uma menor estabilidade térmica para os géis com maiores quantidades do monômero MAA na cadeia polimérica, comprovado pela redução na T_d desses géis. Ainda pôde-se verificar que os géis com MAA possuem duas etapas de degradação, uma referente à degradação de parte dos grupos carboxílicos e a outra referente à degradação da cadeia polimérica propriamente dita. A primeira etapa de degradação ainda foi responsável por uma desestabilização do restante da cadeia do polímero, comprovada também pelos testes termogravimétricos.

Os testes para verificar a utilização desses géis como dispositivo de liberação para atenolol demonstraram que os géis com uma maior quantidade de ácido metacrílico presente no polímero conseguiram incorporar uma grande quantidade da droga, enquanto o P(*N*-iPAAm) não obteve o mesmo resultado. Porém a liberação dessa droga em água foi muito pequena para os géis com composição de *N*-iPAAm inferior a 85%, se comparado com a quantidade incorporada. Para cada um desses géis a liberação foi inferior a 25% do total de atenolol incorporado, principalmente para o gel 0% que liberou apenas 3% do incorporado. Esse resultado mostra uma grande interação polímero-droga resultado da formação de complexos iônicos entre o atenolol e os grupos carboxílicos dissociados por causa do pH elevado. De todos os géis testados como dispositivo de DDS, o gel 85% seria o que teria maior potencial para tal uso, uma vez que ele conseguiu liberar uma maior quantidade de atenolol para o meio, apesar de ter incorporado pouca droga em relação aos demais copolímeros e em relação ao P(MAA). Além disso, esses resultados permitiram verificar que a liberação do atenolol segue o mecanismo de difusão descrito pelo Caso II, ou seja, a difusão da droga no gel é dependente do tempo de relaxação das cadeias dos polímeros.

Já para a insulina, os testes mostraram que os mesmos não foram capazes de incorporar essa droga, pelo menos não em uma quantidade suficiente para se cogitar seu uso como DDS. O tamanho da insulina pode ter sido o motivo dessa não incorporação, uma vez que os poros existentes nesses géis podem ser pequenos o suficiente para obstruir a passagem de macromoléculas, como a insulina, para dentro de sua estrutura.

Como sugestões para trabalhos futuros, seja para dar continuidade ao mesmo ou para dar início a um outro foque, cita-se os seguintes:

- Determinar o tamanho dos poros desses géis de forma verificar o tamanho molecular máximo de solutos que conseguiriam difundir para dentro de sua estrutura.

- Estudar a influência da concentração de atenolol na solução de incorporação para verificar se a etapa de dissociação dos pares iônicos é ou não influente no processo de liberação.
- Variar as concentrações de agente reticulante e de iniciador na síntese dos géis para verificar sua influência nas características desses géis e no seu comportamento em relação a incorporação/liberação de fármacos.
- Verificar o comportamento de liberação do atenolol para esses géis em condições diferentes de pH e temperatura.
- Investigar qual modelo de difusão se ajusta melhor na liberação do atenolol a partir dos géis 30% e 0% em água.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alvarez-Lorenzo, C.; Concheiro, A.; Dubovik, A. S.; Grinberg, N. V.; Burova, T. V.; Grinberg, V. Y. “*Temperature-sensitive Chitosan-poly(N-isopropylacrylamide) Interpenetrated Networks with Enhanced Loading Capacity and Controlled Properties*”. *J. of Controlled Release*, 102, 629-641, 2005.
- Amsden, B. “*Solute Diffusion in Hidrogels. An examination of the Retardation Effect*”. *Polymer Gels and Networks*, 6, 13-43, 1998.
- Brazel, C. S.; Peppas, N. A. “*Pulsatile Local Delivery of Thrombolytic and Antithrombotic Agents Using Poly(N-isopropylacrylamide-co-methacrylic acid) Hydrogels*”. *Journal of Controlled Release*, 39, 57-64, 1996.
- Brazel, C. S.; Peppas, N. A. “*Modeling of Drug Release from Swellable Polymers*”. *European Journal of Pharmaceutics an Biopharmaceutics*, 49, 47-58, 2000.
- Brazel, C. S; Peppas, N. A “*Synthesis and Characterization of Thermo- and Chemomechanically Responsive Poly(N-isopropylacrylamide-co-methacrylic acid) Hydrogels*”. *Macromolecules*, 28, 8016-8020, 1995.
- Bromberg, L. E; Ron, E. S. “*Temperature-Responsive Gels and Thermogelling Polymer Matrices for Pprotein and Peptide Delivery*”. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 31, 197-221, 1998.
- Brown, L. R.; Edelman, E. R.; Fischel-Ghodsian, F.; Langer, R. “*Characterization of Glucose-Mediated Insulin Release from Implantable Polymers*”. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 85, 1341-1345, 1996.
- Bures, P; Huang, Y; Oral, E; Peppas, N. A. “*Surface Modifications and Molecular Imprinting of Polymers in Medical and Pharmaceutical Applications*”. *Journal of Controlled Release*, 72, 25-33, 2001.
- Carino, G. P.; Mathiowitz, E. “*Oral Insulin Delivery*”. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 35, 249-257, 1999.
- Cho, C.W.; Shin, S.C. “*Enhanced Transdermal Delivery of Atenolol from the Ethylene-Vinyl Acetate Matrix*”. *International Journal of Pharmaceutics*, 287, 61-71, 2004.
- Chu, L.Y; Li, Y.; Zhu, J.H.; Wnag, H.D.; Liang, Y.J. “*Control Pore Size and Permeability for Insulin Delivery*”. *Journal of Controlled Delivery*, 97, 43-53, 2004.
- Comyn, J. “*Polymer Permeability*”. Ed. Elsevier Applied Science Publishers LTD, 1985.

- Contran, R. S.; Kumar, V.; Collins, T. *“Patologia Estrutural e Funcional”*. Editora Guanabara-Koagan S.A., sexta edição, 2000.
- Costa, R.O.R; Freitas, R.F.S. *“Phase behavior of poly(N-isopropylacrilamide) in binary aqueous solutions”*, Polymer, 43, 5879-5885, 2002.
- Cussler, E. L. *“Diffusion: Mass Transfer in Fluid Systems”*. Cambridge University Press, 2ª Edição, 1997.
- Cussler, E. L.; Wang, K. L.; Burban, J. H. *“Hydrogels as Separation Agents”*. Em Advances in Polymer Science. Responsive Gels: Volume Transitions II, pag. 67. Editora Springer-Verlag, 1993.
- Dash, A. K.; Cudworth II, G. C. *“Therapeutic Applications of Implantable Drug Delivery Systems”*, Journal of Pharmacological and Toxicological Methods, 40, 1-12, 1998.
- Diez-Peña, E.; Quijada-Garrido, I.; Barrales-Rienda, J. M.; Wilhelm, M.; Spiess H. W. *“NMR Studies of the Structure and Dynamics of Polymers Gels Based on N-Isopropylacrylamide (NiPAAm) and Methacrylic Acid (MAA)”*. Macromolecular Chemistry and Physics, 203, 491-502, 2002a.
- Díez-Peña, E.; Quijada-Garrido, I.; Barrales-Rienda, J.M., *“On the water swelling behaviour of poly(N-isopropylacrylamide) [P(N-iPAAm)], poly(methacrylic acid) [P(MAA)], their random copolymers and sequential interpenetrating polymer networks (IPNs)”*. Polymer, 43, 4341-4348, 2002b.
- Díez-Peña, E.; Quijada-Guarrido, I.; Barrales-Rienda, J. M. *“Hydrogels Based on N-isopropylacrylamide and Methacrylic Acid: Thermal Stability and Glass Transition Behaviour”*. Polymer Bulletin, 48, 83-91, 2002c.
- Diez-Peña, E.; Quijada-Garrido, I.; Frutos, P.; Barrales-Rienda, J. M. *“Thermal Properties of Cross-Linked Poly(N-isopropylacrylamide) [P(N-iPAAm)], Poly(methacrylic acid) [P(MAA)], their Random Copolymers [(P(N-iPAAm-co-MAA)], and Sequential Interpenetrating Polymer Networks (IPNs)”*. Macromolecules, 35, 2667-2675, 2002d.
- Diez-Peña, E.; Quijada-Garrido, I; Barrales-Rienda, J. M. *“Hydrogen-Bonding Effects on the Dynamic Swelling of P(N-iPAAm-co-MAA) Copolymers. A Case of Autocatalytic Swelling Kinetics”*. Macromolecules, 35, 8882-8888, 2002e.

- Díez-Peña, E.; Quijada-Garrido, I.; Frutos, P.; Barrales-Rienda, J.M. “*Analysis of the Swelling Dynamics of Crosslinked P[(N-iPAAm)-co-(MAA)] Copolymers, the Corresponding Homopolymers and Their Interpenetrating Networks. Kinetics of Water Penetration into the Gel above the pK_a of MAA Comonomeric Units*”. *Polymer International*, 52, 956-965, 2003.
- Dorkoosh, F. A.; Verhoef, J. C.; Ambagts, M. H. C.; Rafiee-Tehrani, M.; Borchard, G.; Junginger, H. E. “*Peroral Delivery Systems Based on Superporous Hydrogels Polymers: Release Characteristics for the Peptide Drugs Buserelin, Octreotide and Insulin*”. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 15, 433-439, 2002.
- Dusek, K. “*Advances in Polymer Science. Responsive Gels: Volume Transitions I*”. Editora Springer-Verlag, 1993.
- Eeckman, F.; Moës, A. J.; Amighi, K. “*Poly(N-isopropylacrylamide) copolymers for constant temperature controlled drug delivery*”. *International Journal of Pharmaceutics*, 273, 109-119, 2004.
- Farell, S.; Hesketh, R. P. “*An Introduction to Drug Delivery for Chemical Engineers*”. Chemical Engineering Education, 2002.
- Feil, H.; Bae, Y. H.; Feijen, J.; Kim, S. W. “*Mutual Influence of pH and Temperature on the Swelling of Ionizable and Thermosensitive Hydrogels*”. *Macromolecules*, 25, 5528-5530, 1992.
- Foss, A. C.; Goto, T.; Morishita, M.; Peppas, N. A., “*Development of acrylic-based copolymers for oral insulin delivery*”. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 57, 163–169, 2004.
- Foss, A. C.; Peppas, N. A. “*Investigation of the Cytotoxicity and Insulin Transport of Acrylic-based Copolymer Protein Delivery System in Contact with Caco-2 Cultures*”. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 57, 447-455, 2004.
- Freitas, R. F. S. “*Extractions with and Phase Behaviour of Temperature-Sensitive Gels*”. Tese de Doutorado, University of Minnesota, USA ,1986.
- Freitas, R. F. S.; Cussler, E. L. “*Temperature sensitive gels as extraction solvents*”. *Chemical Engineering Science*, 42, 97-103, 1987a.
- Freitas, R. F. S.; Cussler, E. L. *Separation Science and Technology*, 22 (2 & 3), 911, 1987b.
- Frish, H. L.; Stern, D. A. “*Diffusion of Small Molecules in Polymers*”. *CRC – Critical Reviews in Solid State and Materials Science*, 11, 123-187, 1983.

- Gao, H.; Yang, W.; Min, K.; Zha, C.; Wang, C.; Fu, S. "*Thermosensitive Poly(N-isopropylacrylamide) Nanocapsules with Controlled Permeability*". *Polymer*, 46, 1087-1093, 2005.
- Garay, M. T.; Alava, C.; Rodriguez, M. "*Study of Polymer-Polymer Complexes and Blends of Poly(N-isopropylacrylamide) with Poly(carboxylic acid). 2. Poly(acrylic acid) and Poly(Methacrylic acid) Partially Neutralized*". *Polymer*, 41, 5799-5807, 2000.
- Garcia, J. L. L. "*Nuevos Sistemas Orales de Liberacion Modificada*". *Schironia* 1, 63-71, 2002.
- Gedde, U. W. "*Polymer Physics*", Editora Kluwer Academic Publisher, 1999.
- Gehrke, S. H. "*Synthesis and Properties of Hydrogels for Drug Delivery*"; in *Fundamental Aspects of Polymers in Pharmaceutics*. G.L. Amidon, P. I. Lee e E. M. Topp, Eds. Marcel Dekker. New York, 2000.
- Gehrke, S. H. "*Synthesis, Equilibrium Swelling, Kinetics Permeability and Applications of Environmentally Responsive Gels*". Em *Advances in Polymer Science. Responsive Gels: Volume Transitions II*, pag. 81. Editora Springer-Verlag, 1993.
- Gilman, A. G. "*As Bases Farmacológicas da Terapêutica*". Ed. McGraw-Hill, 9ª Edição, 1996.
- Goldman, L.; Ausiello, D. "*CECIL – Tratado de Medicina Interna*". Ed. Elsevier LTDA, 22ª Edição, 2005.
- Griffith, L. G. "*Polymeric Biomaterials*". *Acta Materialia*, 48, 263-277, 2000.
- Gutowska, A.; Bark, J. S.; Kwon, I. C.; Bae, Y. H.; Cha, Y.; Kim, S. W. "*Squeezing Hydrogels for Controlled Oral Drug Delivery*". *Journal of Controlled Release*, 48, 141-148, 1997.
- Guyton, A. C.; Hall, J. E. "*Tratado de Fisiologia Médica*". Editora Guanabara-Koagan S.A., décima edição, 2002.
- Hirasa, O.; Ito, S.; Yamauchi, A.; Fujishige, S.; Ichijo, H. "*Polymer Gels – Fundamentals and Biomedical Applications*". Plenum Press, 247-256, New York, 1991.
- Hoffman, A. S. "*Applications of Thermally Reversible Polymers and Hydrogels in Therapeutics and Diagnostics*", *J. Controlled Release*, 6, 297-305, 1987.
- Hoffman, A. S. "*Hydrogels for Biomedical Application*". *Advanced Drug Delivery Reviews*, 43, 3-12, 2002.
- Houwink, R. "*Elastomers and Plastomers: their chemistry, physics, and technology*". Editora Elsevier Publishing Company, Inc., 1950.

- http://www.adj.org.br/aplicacao_rodizio.htm. Acesso em 7/04/2006.
- <http://www.ccs.ufsc.br/farmacia/TCCGenericos/MecAtenolol.html> Acesso em 20-06-2006.
- <http://www.clinicalanswers.nhs.uk/index.cfm?question=2611> Acesso em 20-06-2006.
- <http://www.devicelink.com/mpb/archive/97/11/003.html>. Acesso em 5/04/2005.
- <http://www.sunderland.ac.uk/~hs0dad/profile/atenolol/struc.htm>. Acesso em 20-06-2006.
- Huang, J.; Wu, X. Y. "Effects of pH, Salt, Surfactant and Composition on Phase Transition of Poly(NIPAM/MAA) Nanoparticles". *Journal of Polymer Science: Part A: Polymer Chemistry*, 37, 2667-2676, 1999.
- Hussain, A.; Ahsan, F. "The Vagina as a Route for Systemic Drug Delivery", *Journal of Controlled Release*, 103, 301-313, 2005.
- Irie, M. "Stimuli-Responsive Poly(N-isopropylacrylamide), Photo- and Chemical-Induced Phase Transitions". Em *Advances in Polymer Science. Responsive Gels: Volume Transitions II*, pag. 49. Editora Springer-Verlag, 1993.
- Jacobsen, J. "Buccal Iontophoretic Delivery of Atenolol.HCl Employing a new in vitro Three-Chamber Permeation Cell". *Journal of Controlled Release*, 70, 83-95, 2001.
- Jimenez-Kairuz, A. F.; Llabot, J. M.; Allemandi, D. A.; Manzo, R. H. "Swellable Drug-Polyelectrolyte Matrices (SDPM) Characterization and Delivery Properties". *International Journal of Pharmaceutics*, 288, 87-99, 2005.
- Katzung, B. G. "Farmacologia – Básica & Clínica". Editora Guanabara Koogan, 9ª. Edição, 2006.
- Kim, J.; Shin, S.C. "Controlled Release of Atenolol from the Ethylene-Vinyl Acetate Matrix". *International Journal of Pharmaceutics*, 273, 23-27, 2004.
- Kim, S. W.; Bae, Y. H.; Okano, T. "Hydrogels: Swelling, Drug Loading, and Release". *Pharmaceutical Research*, 9, 283-290, 1992.
- Kokufuta, B. "Novel Application for Stimulus-Sensitive Polymer Gels in the Preparation of Functional Immobilized Biocatalysts". Em *Advances in Polymer Science. Responsive Gels: Volume Transitions II*, pag. 157. Editora Springer-Verlag, 1993.
- Kopecek, J. "Smart and Genetically Engineered Biomaterials and Drug Delivery Systems". *European Journal of Pharmaceutical Science*, 20, 1-16, 2003.
- Kost, J.; Langer, R. "Responsive Polymeric Delivery Systems". *Advanced Drug Delivery Reviews*, 46, 125-148, 2001.
- Langer, R. "New Methods of Drug Delivery", *Science*, 249,1527-1533, 1990.

- Langer, R.; Peppas, N. A. "Advances in Biomaterials, Drug Delivery, and Bionanotechnology". AICHE Journal, 49, 2990-3006, 2003.
- Lauffer, M. A. "Theory of Diffusion in Gels". Biophysical Journal, 1, 205-213, 1961.
- Lazzari, M; Kitayama, T.; Hatada, K. "Effect of Stereoregularity on the Thermal Behavior of Poly(methacrylic acid)s. 2. Decomposition at Low Temperatures". Macromolecules, 31, 8075-8082, 1998.
- Lee, K.Y. e Mooney, D. J. "Hydrogels for Tissue Engineering", Chemical Reviews, 7, 1869-1879, 2001.
- Lee, Y.; Yalkowsky, S. H. "Ocular Devices for the Controlled Systemic Delivery of Insulin: in Vitro and in Vivo Dissolution". International Journal of Pharmaceutics, 181, 71-77, 1999.
- Leobandung, W.; Ichikawa, H.; Fukumori, Y.; Peppas, N. A. "Preparation of Stable Insulin-Loaded Nanospheres of Poly(ethylene glycol) macromers and N-isopropylacrylamide". Journal of Controlled Release, 80, 357-363, 2002.
- Lin, C-L; Chiu, W-Y; Lee, C-F, "Preparation of thermoresponsive core-shell copolymer latex with potential use in drug targeting". Journal of Colloid and Interface Science, 290, 397-405, 2005.
- Lowe, T. L.; Virtanen, J.; Tenhu, H. "Interactions of Drug and Spin probes with Hydrophobically Modified Polyelectrolyte Hydrogels Based on N-isopropylacrylamide". Polymer, 40, 2595-2603, 1999.
- Malonne, H.; Eeckman, F.; Fontaine, D.; Otto, A.; De Vos, L.; Moës, A.; Fontaine, J.; Amighi, K. "Preparation of Poly(N-isopropylacrylamide) copolymers and preliminary assessment of their acute and subacute toxicity in mice". European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 61, 188-194, 2005.
- Mano, E. B., "Polímeros como Materiais de Engenharia". Edgard-Blucher, São Paulo, 1991.
- Mano, E.B., "Introdução a Polímeros". Edgard-Blucher, São Paulo, 1985.
- Mark, E. J; Allcock, H. R.; West, R. "Inorganic Polymers". Editora Prentice Hill, 1992.
- Miranda, T. L. S. "Utilização do Gel Termossensível Poli(N-isopropilacrilamida) na Concentração de Urina Humana Visando a Obtenção de Calicreína Humana, em Larga Escala". Dissertação de Mestrado, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte – MG, Brasil, 1990.

- Miranda, T. L. S.; Freitas, R. F. S. ; A, J. M. ; L, J. ; S, F. A. F. . “*Um Novo Método para a Purificação Rápida e com Alto Rendimento da Calicreína Urinária Humana Baseado na Concentração da Enzima com o Gel Poli(N-isopropilacrilamida) e Cromatografia de Afinidade*”.. In: XII REUNIAO ANUAL DA FEDERACAO DE SOCIEDADES DE BIOLOGIA EXPERIMENTAL-FESBE, CAXAMBU. SÃO PAULO : SECRETARIA DA FeSBE. v. 1. p. 392, 1997.
- Morishita, M.; Lowman, A. M.; Takayama, K.; Nagai, T.; Peppas, N. A. “*Elucidation of the Mechanism of Incorporation of Insulin in Controlled Release Systems Based on Complexation Polymers*”. *Journal of Controlled Release*, 81, 25-32, 2002.
- Muroga, Y; Yoshida, T; Kawaguchi, S. "Conformation of Poly(methacrylic acid) in Acid Aqueous Solution Studied by Small Angle X-ray Scattering". *Biophysical Chemistry*, 81, 45-57, 1999.
- Nakamura, K.; Murraya, R., J.; Josephb, J., I.; Peppas, N., A.; Morishitad, M.; Lowmana, A., M., “*Oral insulin delivery using P(MAA-g-EG) hydrogels: effects of network morphology on insulin delivery characteristics*”. *Journal of Controlled Release*, 95, 589-599, 2004.
- Netz, P. A.; Dorfmueller, T. “*Computer Simulation Studies of Diffusion in Gels: Model Structures*”. *Journal of Chemistry Physics*, 170, 9221-9233, 1997.
- Nho, Y.C.; Park, S.E.; Kim, H.I.; Hwang, T.S. “*Oral Delivery of Insulin pH-sensitive Hydrogels Based on Polyvinyl Alcohol Grafted with Acrylic Acid/Methacrylic Acid by Radiation*”. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research B: Beam Interactions with Materials and Atoms*, 236, 283-288, 2005.
- Oh, K. S.; Han, S. K.; Choi, Y. W.; Lee, J. H.; Lee, J. Y.; Yuk, S. H. “*Hydrogen-bonded Polymer Gel and its Application as a Temperature-sensitive Drug Delivery System*”. *J. Biomaterials*, 25, 2393-2398, 2004.
- Okano, T.; Yamada, N.; Sakai, H.; Sakurai, Y. “*A novel recovery system for cultured cells using plasma-treated polystyrene dishes grafted with poly(N-isopropylacrylamide)*” *J. of Biomedical Materials Research*, 27, 1243-1251, 1993.
- Okano, T.; Bae, Y.H.; Jacobs, H.; Kim, S.; W. J. “*Thermally on-off switching polymers for drug permeation and release*”. *Controlled Release*, 11, 255-265, 1990.
- Oliveira, E.D., Silva, A.F.S; Freitas, R.F.S. “*Contributions to the thermodynamics of polymer hydrogel systems*”, *Polymer*, 45, 1287-1293, 2004.

- Ooya, T.; Akutsu, M.; Kumashiro, Y.; Yui, N. "*Temperature-Controlled Erosion of Poly(N-isopropylacrylamide)-based Hydrogels Crosslinked by Methacrylate-introduced Hydrolyzable Polyrotaxane*". *Science and Technology of Advanced Materials*, 6, 447-451, 2005.
- Owens, D.R.; Zinman, B.; Bolli, G. "*Alternative routes of insulin delivery*". *Diabetic Medicine*, 20, 886-898, 2003.
- Peppas, N.A.; Bures, P.; Leobandung, W.; Ichikawa, H. "*Hydrogels in pharmaceutical formulations*", *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 50, 27-46, 2000.
- Pereira, E. M. D.; Freitas, R. F. S. "*Estudio de la Cinetica de Absorcion y Evaluacion Del Coeficiente de Difusion de Pequeños Solutos en el Gel Poli(N-isopropilacrilamida*". *Información Tecnológica*, 11, 123-129, 2000.
- Prior-Cabanillas, A.; Quijada-Garrido, I.; Frutos, G.; Barrales-Rienda, J., M., "*Influence of the swelling history on the swelling kinetics of stimuli-responsive poly[(N-isopropylacrylamide)-co-(methacrylic acid)] hydrogels*". *Polymer*, 46, 685-693, 2005.
- Qiu, Y.; Park, K. "*Environment-Sensitive Hydrogels for Drug Delivery*", *Advanced Drug Delivery Reviews*, 53, 321-339, 2001.
- Quijada-Garrido, I.; Prior-Cabanillas, A.; Garrido, L.; Barrales-Rienda, J. L. "*Swelling Monitorization of Poly[(N-isopropylacrylamide)-co-(methacrylic acid)] Copolymers by Magnetic Resonance Imaging*". *Macromolecules*, 38, 7343-7442, 2005.
- Radersma, R. van D.; Métairie, S.; Roosma, J.R.; Groot, K.; Bezemer, J.M. "*Controlled Release of Proteins from Degradable Poly(ether-ester) Multiblock Copolymers*", *Journal of Controlled Release*, 101, 175-186, 2005.
- Rang, H. P.; Ritter, J. M.; Dale, M. M.; Moore P. K. "*Farmacologia*". Ed. Elsevier, 5^a Edição, 2004.
- Rankinnsson-Ganorkar, G.; Liu, F.; Baudys, M.; Kim, S. W. "*Modulating Insulin-Release Profile from pH/Thermosensitive Polymeric Beads through Polymer Molecular Weight*". *Journal of Controlled Release*, 59, 287-298, 1999.
- Rathjen, C. M.; Park, C.; Goodrich, P. R.; Walgenbach, D. D. "*The Effect of Preparation Temperature on Some Properties of a Temperature-Sensitive Hydrogel*". *Polymers Gels and Networks*, 3, 101-115, 1995.

- Ratner, B. D.; Hoffman, A. S.; Schoen, F. J.; Lemos, J. E. “*Biomaterials Science: an Introduction to Materials in Medicine*”. Editora Academic Press, 1996.
- Ritger P. L.; Peppas, N. A. “*A Simple Equation for Description of Solute Release I. Fickian and Non-Fickian Release from Non-Swellable Devices in the Form of Slabs, Spheres, Cylinders or Discs*”. *Journal of Controlled Release*, 5, 23-36, 1987.
- Rodriguez, F. “*Chemical Engineering Series: Principles of Polymer System*”, 2º Edição. Editora McGraw-Hill, 1982.
- Shibayama, M.; Tanaka, T. “*Phase Transition and Related Phenomena of Polymer Gels*”. Em *Advances in Polymer Science. Responsive Gels: Volume Transitions I*, pag. 1. Editora Springer-Verlag, 1993.
- Shin, S.C.; Choi, J.S. “*Enhanced Bioavailability of Atenolol by Transdermal Administration of the Ethylene-Vinyl Acetate Matrix in Rabbits*”. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 56, 439-443, 2003.
- Siegel, R.A.; Firestone, B.A.; Bravo, J.C.; Schwarz, B. “*Polymer Gels - Fundamentals and Biomedical Applications*” 309-318, Plenum Press, New York, 1991.
- Silva, M. E. S. R, “*Estudo Térmico e Microestrutural de Poli(acrilamidas e de suas Blendas com Polietilenoglicol)*”. Tese de Doutorado, Universidade Federal de Minas Gerais – Belo Horizonte, MG, Brasil, 2000.
- Silva Filho, J. F. “*Estudo dos Parâmetros de Síntese do Gel Termossensível Poli(N-isopropilacrilamida)*”. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal de Minas Gerais – Belo Horizonte, MG, Brasil, 2005.
- Singh, B.; Chakkal, S. K.; Ahuja, N. “*Formulation and Optimization of Controlled Release Mucoadhesive Tablets of Atenolol Using Response Surface Methodology*”. *AAPS PharmSciTech*, 7 (1), artigo 3, 2006.
- Sluzky, V. S.; Tamada, J. A.; Klibanov, A. M; Langer, R. “*Kinetics of Insulin Aggregation in Aqueous Solutions upon Agitation in the Presence of Hydrophobic Surfaces*”. *Applied Biological Sciences*, 88, 9377-9381, 1991.
- Sousa, E. M. B.; Sousa, A.; Sousa, T. G. F. de; Viana, V.; Botelho, L. “*SBA15-Collagen Hybrid Material for Drug Delivery Applications*”. *Journal of Non-Crystalline Solids*, *in press*, 2006.
- Sousa, R. G. “*Caracterização Estrutural do Gel Termossensível Poli(N-isopropilacrilamida) e seus Copolímeros com a Acrilamida*”. Tese de Doutorado, Universidade Federal de Minas Gerais – Belo Horizonte, MG, Brasil, 1997.

- Sousa, R. G. “*Caracterização Termodinâmica de Géis Termossensíveis no Contexto de Ponto Crítico e Transição de Fase*”. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal de Minas Gerais – Belo Horizonte, MG, Brasil, 1993.
- Sousa, R. G.; Freitas, R. F. S. " *Utilização do Gel Termossensível Poli(N-isopropilacrilamida) para Concentração de Insulina*", Anais da I Semana de Iniciação Científica da UFMG na Área de Ciências Exatas e da Terra. (Número: 2.36), 1992.
- Sousa, R. G.; Freitas, R. F. S. "*Concentração de Insulina Utilizando Gel Termossensível*", Anais do IX Congresso de Iniciação Científica e Tecnológica em Engenharia - CICTE 90. (Número QU.07.08), 1990.
- Sousa, R. G.; Freitas, R.F.S.; Magalhães, W.F. “*Structural characterization of poly(N-isopropylacrylamide) gels and some of their copolymers with acrylamide through positron annihilation lifetime spectroscopy*”. *Polymer*, 39, 3815-3819, 1998a.
- Sousa, R. G.; Magalhães, W.F.; Freitas, R.F.S. “*Glass transition and thermal stability of poly(N-isopropylacrylamide) gels and some of their copolymers with acrylamide*”. *Polymer Degradation and Stability*, 61, 275-281, 1998b.
- Sousa, R. G.; Prior-Cabanillas, A.; Quijada-Garrido, I.; Barales-Rienda, J. M. “*Dependence of Copolymer Composition, Swelling History, and Drug Concentration on the Loading of Diltiazem hydrochloride (DIL.HCl) into Poly[(N-isopropylacrylamide)-co-(methacrylic acid)] Hydrogels and its Release Behaviour from Hydrogel Slabs*”. *J. of Controlled Release*, 102, 595-606, 2005.
- Suzuki, K.; Yumura, T.; Tanaka, Y.; Akashi, M. “*Thermo-responsive release from interpenetrating porous silica-poly(N-isopropylacrylamide) hybrid gels*”, *Journal of Controlled Release*, 75, 183-189, 2001.
- Takei, F.; Kasatani, T. "*Future Therapy of Diabetes Mellitus*". *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 58, 578-581, 2004.
- Torres, V. M.; Freitas, R.F.S. “*Estudo da Seletividade do Gel Poli(N-isopropilacrilamida)*”. Relatório de Iniciação Científica, CNPq, 1991.
- Umamoto, S.; Okui, N.; Sakai, T. *Polymer Gels “Fundamentals and Biomedical Applications”*. 257-270, Plenum Press, New York, 1991.

- Vázquez, M.J.; Casalderrey, M.; Duro, R.; Gómez-Amonza, J.L.; Martínez-Pacheco, R.; Souto, C.; Concheiro, A. "Atenolol Release from Hydrophilic Matrix Tablets with Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) mixtures as Gelling Agent: Effects of the Viscosity of the HPMC Mixture". *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 4, 39-48, 1996.
- Vihola, H.; Laukkanen, A.; Valtola, L.; Tenhu, H.; Hirvonen, J. "Cytotoxicity of Thermosensitive Polymers poly(*N*-isopropylacrylamine), poly(*N*-vinylcaprolactam), and amphiphilically modified poly(*N*-vinylcaprolactam)". *J. Biomaterials*, 26, 3055-3064, 2005.
- Whitehead, K; Shen, Z.; Mitragotri, S. "Oral Delivery of Macromolecules Using Intestinal Patches: Applications for Indulina Delivery". *Journal of Controlled Release*, 98, 37-45, 2004.
- Wu, J.Y.; Liu, S.Q.; Heng, P. W.S.; Yang, Y.Y. "Evaluating Proteins Release from, and Their Interactions with, Thermosensitive poly(*N*-isopropylacrylamide) Hydrogels". *J. of Controlled Release*, 102, 361-372, 2005.
- Wu, X.Y.; Zhou, Y. "Finite Element Analysis of Diffusional Drug Release from Complex Matrix Systems. II. Factors Influencing Release Kinetics". *Journal of Controlled Release*, 51, 57-71, 1998.
- Xia, X.; Hu, Z.; Marquez, M. "Physically Bonded Nanoparticle Networks, a Novel Drug Delivery System", *Journal of Controlled Release*, 103, 21-30, 2005.
- Xue, W.; Champ, S.; Huglin, M. B. "Observations on some Copolymerisations Involving *N*-isopropylacrylamide". *Polymer*, 41, 7575-7581, 2000.
- Yoshida, M.; Asano, M.; Suwa, T; Katakai, R. "Thermo- and pH-responsive Gels for Application in Colon Delivery Systems". *Radiation Physics and Chemistry*, 55, 677-680, 1999.
- Zderic, V.; Vaezy, S.; Martin, R. W.; Clark J. I. "Ocular Drug Delivery Using 20kHz Ultrasound". *Ultrasound in Med. & Biol.*, 26, 823-829, 2002.
- Zhang, J.; Peppas, N. A. "Molecular Interaction in Poly(methacrylic acid)/Poly(*N*-isopropylacrylamide) Interpenetrating Polymer Networks". *Journal of Applied Polymer Science*, 82, 1077-1082, 2001.
- Zhang, J.; Peppas, N. A. "Morphology of Poly(methacrylic acid)/Poly(*N*-isopropylacrylamide) Interpenetrating Polymeric Networks". *J. Biomater. Sci. Polymer Edn*, 13, 511-525, 2002.

- Zhang, X.Z.; Wu, D.Q.; Chu, C.C. "Synthesis, Characterization and Controlled Drug Release of Thermosensitive INP-P(N-iPAAm) Hydrogels", *J. Biomaterials*, 25, 3793-3805, 2004a.
- Zhang, K.; Quan, C.; Huang, H.; Taulier, N.; Wu, X. Y. "On the Stability of Insulin Delivered Through a new Glucose-Responsive Polymeric Composite Membrane". *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 56, 611-620, 2004b.
- Zhang, K.; Wu, X. Y. "Temperature and pH-responsive Polymeric Composite Membranes for Controlled Delivery of Proteins and Peptides". *Biomaterials*, 25, 5281-5291, 2004.
- Zhou, Y.; Wu, X.Y. "Finite Element Analysis of Diffusional Drug Release from Complex Matrix Systems. I. Complex Geometries and Composite Structures". *Journal of Controlled Release*, 49, 277-288, 1997.

ANEXO I: QUANTIDADES DE REAGENTES USADOS NA SÍNTESE DOS GÉIS P(N-iPAAm), P(MAA) E P[(N-IPAAM)-CO-(MAA)].

Tabela AI.1: Quantidade dos reagentes utilizados na síntese dos géis.

N-iPAAm (%)	MAA (%)	m(N-iPAAm) (g)	m(MAA) (g)	V(MAA) (ml)	m(total) (g)	m(TEGDMA) (g) p/p 0,50%	V(TEGDMA) (ml)	m(APS) (g) p/p 0,50%	m(TEMED) (g) p/p 0,50%	V(TEMED) (ml)
100	0	6,00	0,00	0,0000	6,00	0,0300	0,0277	0,0300	0,0300	0,0387
85	15	5,10	0,90	0,8867	6,00	0,0300	0,0277	0,0300	0,0300	0,0387
70	30	4,20	1,80	1,7734	6,00	0,0300	0,0277	0,0300	0,0300	0,0387
50	50	3,00	3,00	2,9557	6,00	0,0300	0,0277	0,0300	0,0300	0,0387
30	70	1,80	4,20	4,1379	6,00	0,0300	0,0277	0,0300	0,0300	0,0387
15	85	0,90	5,10	5,0246	6,00	0,0300	0,0277	0,0300	0,0300	0,0387
0	100	0,00	6,00	5,9113	6,00	0,0300	0,0277	0,0300	0,0300	0,0387

Tabela AI.2: Volumes (V) dos solventes e dos reagentes utilizados na síntese dos géis.

SISTEMA	V(MAA) (ml)	V(NaOH) (ml)	V(H2O) (ml)	V(EtOH) (ml)	V(Total) (ml)
100	0,0000	0,0000	3,6000	2,3336	6,0000
85	0,8867	0,5267	3,0733	2,3336	6,0000
70	1,7734	1,0534	2,5466	2,3336	6,0000
50	2,9557	1,7556	1,8444	2,3336	6,0000
30	4,1379	2,4579	1,1421	2,3336	6,0000
15	5,0246	2,9846	0,6154	2,3336	6,0000
0	5,9113	3,5112	0,0888	2,3336	6,0000

$$Mm_{(N-iPAAm)} = 113,13 \frac{\text{g}}{\text{gmol}}$$

$$Mm_{(MAA)} = 86 \frac{\text{g}}{\text{gmol}}$$

$$Mm_{(TEGDMA)} = 330,38 \frac{\text{g}}{\text{gmol}}$$

$$Mm_{(TEMED)} = 116,21 \frac{\text{g}}{\text{gmol}}$$

$$Mm_{(APS)} = 228,2 \frac{\text{g}}{\text{gmol}}$$

$$\rho_{(MAA)} = 1,015 \frac{\text{g}}{\text{cm}^3}$$

$$\rho_{(TEGDMA)} = 1,082 \frac{\text{g}}{\text{cm}^3}$$

$$\rho_{(TEMED)} = 0,775 \frac{\text{g}}{\text{cm}^3}$$

ANEXO II: DADOS RELACIONADOS AO PROCEDIMENTO E À OBTENÇÃO DO GRAU DE EXPANSÃO VOLUMÉTRICO.

Tabela AII.1: Calibração das provetas usadas na determinação do GEV de cada gel estudado.

Gel 100%		Gel 85%		Gel 75%		Gel 50%	
Proveta 1		Proveta 2		Proveta 3		Proveta 4	
Vol(ml)	Altura	Vol(ml)	Altura	Vol(ml)	Altura	Vol(ml)	Altura
2	3	2	4	2	3	2	3
4	7	4	10	4	9	4	9
6	11	6	17	6	15	6	15
8	14	8	22	8	21	8	21
11	20	10	30	10	27	10	27
14	26	12	35	12	33	12	33
17	32	14	40	14	39	14	39
20	38	16	45	16	45	16	45
23	44	18	50	18	51	18	51
26	50	20	55	20	57	20	57

Gel 30%		Gel 15%		Gel 0%	
Proveta 5		Proveta 6		Proveta 7	
Vol(ml)	Altura	Vol(ml)	Altura	Vol(ml)	Altura
2	3	2	3	2	3
4	9	4	9	4	9
6	15	6	15	6	15
8	21	8	21	8	21
10	27	10	27	10	27
12	33	12	33	12	33
14	39	14	39	14	39
16	45	16	45	16	45
18	51	18	51	18	51
20	57	20	57	20	57

Equação da curva de calibração para cada proveta:

Proveta 1: $\text{altura} = 1,9556 \cdot \text{volume} - 1,1184$ (AII.1)

Proveta 2: $\text{altura} = 2,8424 \cdot \text{volume} - 0,4667$ (AII.2)

Proveta 3: $\text{altura} = 3,0000 \cdot \text{volume} - 3,0000$ (AII.3)

Proveta 4: $\text{altura} = 3,0000 \cdot \text{volume} - 3,0000$ (AII.4)

Proveta 5: $\text{altura} = 3,0000 \cdot \text{volume} - 3,0000$ (AII.5)

Proveta 6: $\text{altura} = 3,0000 \cdot \text{volume} - 3,0000$ (AII.6)

Proveta 7: $\text{altura} = 3,0000 \cdot \text{volume} - 3,0000$ (AII.7)

Tabela AII.2: Valores do GEV obtido para cada gel estudado em função da temperatura.

Temperatura	GEL						
	100%	85%	70%	50%	30%	15%	0%
20	9,43	53,49	26,78	22,33	17,33	19,00	37,33
25	9,43	53,49	26,78	22,33	17,33	19,00	37,33
30	7,72	51,15	25,67	22,33	17,33	19,00	37,33
34	2,61	49,97	24,56	22,33	17,33	19,00	37,33
36	2,61	47,63	23,44	22,33	17,33	19,00	37,33
38	2,61	44,11	23,44	21,22	17,33	19,00	37,33
40	2,61	33,56	22,33	20,11	17,33	19,00	37,33
42	2,61	28,87	21,22	20,11	17,33	19,00	37,33
44	2,61	25,35	21,22	20,11	17,33	19,00	37,33
46	2,61	19,48	20,11	20,11	17,33	19,00	37,33
48	2,61	15,97	19,00	17,89	17,33	19,00	37,33
50	2,61	12,45	17,89	17,89	17,33	19,00	37,33
55	2,61	7,76	16,78	17,89	17,33	19,00	37,33
60	2,61	6,58	15,67	17,89	17,33	19,00	37,33
70	2,61	5,41	14,56	17,89	17,33	19,00	37,33

ANEXO III: CURVAS PARA DETERMINAÇÃO DO COMPRIMENTO DE ONDA DA INSULINA E DO ATENOLOL.

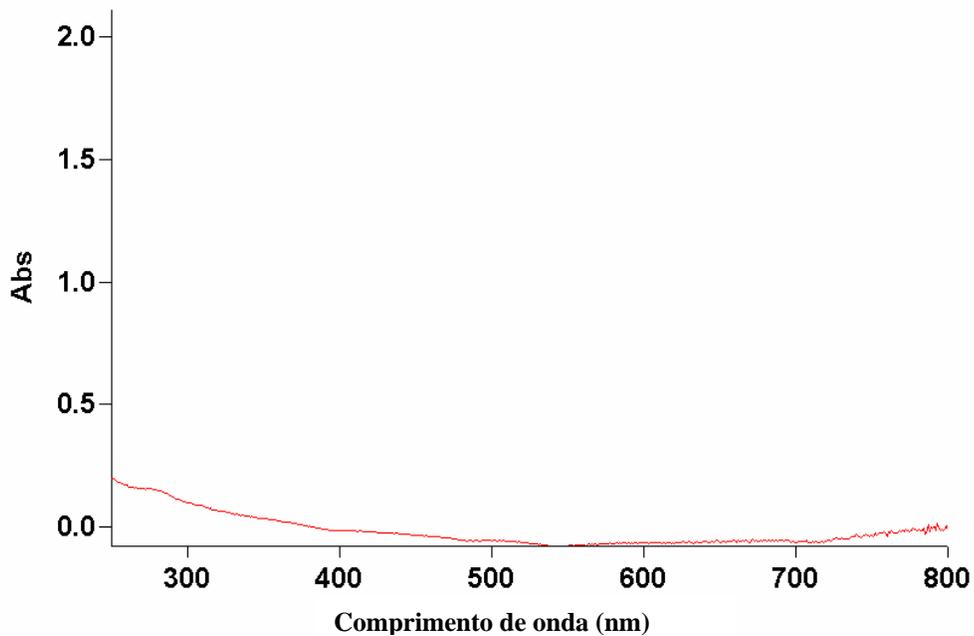


Figura AIII.1: Gráfico mostrando a varredura no comprimento de onda para a solução tampão fosfato.

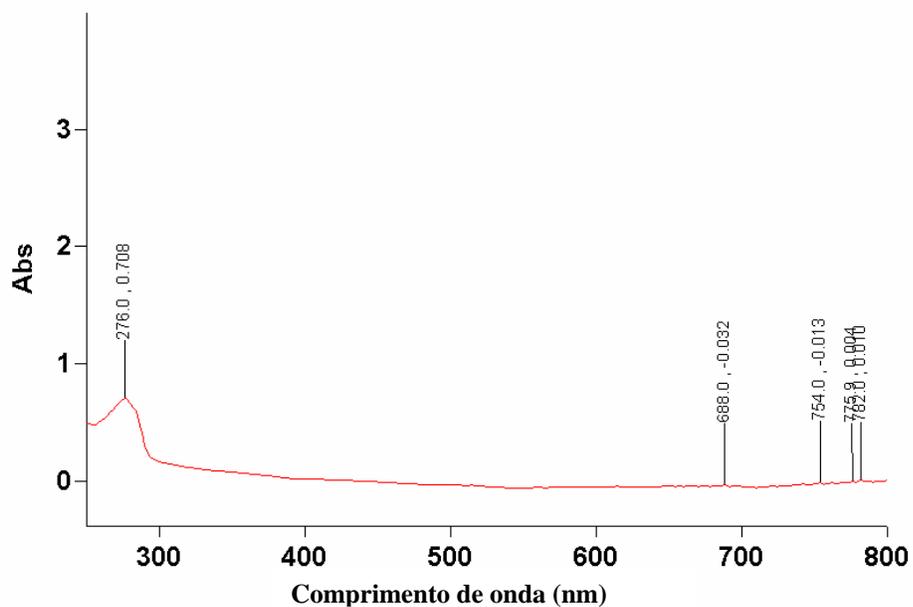


Figura AIII.2: Gráfico mostrando a varredura no comprimento de onda para a solução de insulina.

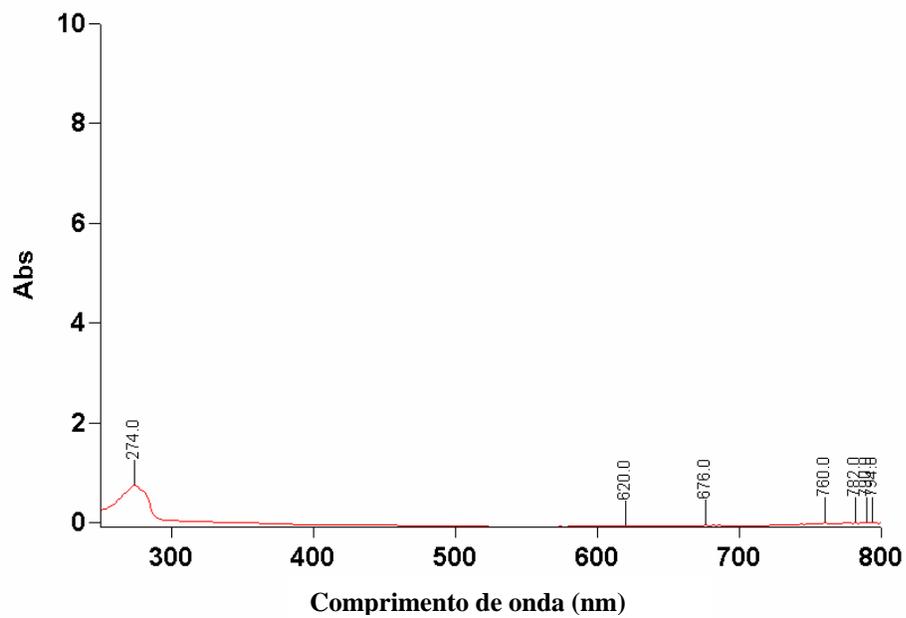


Figura AIII.3: Gráfico mostrando a varredura no comprimento de onda para a solução de atenolol.

ANEXO IV: RESULTADOS DA ANÁLISE ORGÂNICA ELEMENTAR PARA O NITROGÊNIO.

Tabela AIV.1: Composição teórica de C, H, N e O nos monômeros *N*-iPAAm e MAA.

<i>N</i> -iPAAm Átomos	Composição %	Mm(g/gmol) 113,16		MAA Átomos	Composição %	Mm(g/gmol) 86,09
6 C	63,77	72,16		4 C	55,86	48,09
11 H	9,72	11,00		6 H	6,97	6,00
1 O	14,14	16,00		2 O	37,17	32,00
1 N	13,37	14,00		–	–	–

Tabela AIV.2: Composição teórica de nitrogênio (N) nos géis.

Géis	Massa de <i>N</i> -iPAAm	% N
Gel 100%	6,0	13,27
Gel 85%	5,1	10,51
Gel 70%	4,2	8,66
Gel 50%	3,0	6,19
Gel 30%	1,8	3,71
Gel 15%	0,9	1,86
Gel 0%	0,0	0,00

Tabela AIV.3: Composição determinada para o *N*-iPAAm nos géis.

Géis	% <i>N</i> -iPAAm	% N	% N*	% <i>N</i> -iPAAm [#]	% <i>N</i> -iPAAm*
Gel 100%	100,0	13,27	11,97	96,77	100,00
Gel 85%	85,0	10,51	81,97	81,97	84,71
Gel 70%	70,0	8,66	67,50	67,50	69,76
Gel 50%	50,0	6,19	48,02	48,02	49,62
Gel 30%	30,0	3,71	28,78	28,78	29,74
Gel 15%	15,0	1,86	14,39	14,39	14,87
Gel 0%	0,0	0,00	0,00	0,00	0,00

% N* : porcentagem de nitrogênio determinada pela análise elementar.

% *N*-iPAAm[#] : porcentagem de *N*-isopropilacrilamida presente nos géis.

% *N*-iPAAm* : porcentagem padronizada de *N*-isopropilacrilamida nos géis.

ANEXO V: VALORES REFERENTES AO GRAU DE EXPANSÃO MÁSSICO PARA OS GÉIS P(N-IPAAM), P(MAA) E SEU COPOLÍMEROS.

Tabela AV.1: Valores do GEM médio para os géis P(*N*-iPAAm), P(MAA) e seus copolímeros em água, solução tampão fosfato, solução de insulina, solução de atenolol e solução gástrica simulada (SGS).

Gel	Meio				
	Água	Fosfato	Insulina	Atenolol	SGF
100%	16,1439	14,0000	14,8183	14,4671	15,6801
85%	143,6559	81,1290	76,6711	407,0281	11,1224
70%	34,9244	61,3249	62,0288	204,5401	1,1711
50%	18,9022	45,3670	44,4970	50,4351	0,7326
30%	28,8332	39,7428	35,4923	55,5644	0,5042
15%	32,4440	47,3527	39,7530	51,2066	0,8968
0%	10,0036	17,1139	17,6755	8,3479	1,7834

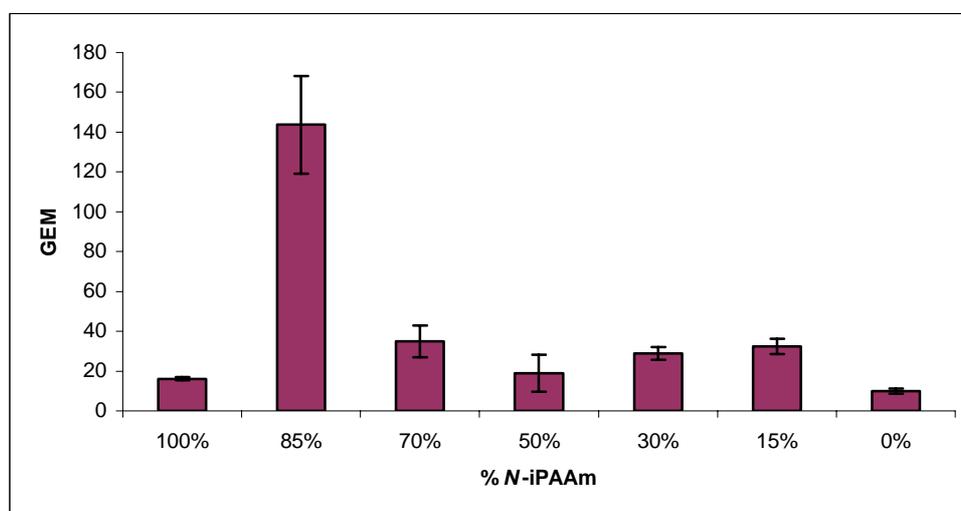


Figura AV.1: Grau de expansão mássico em água Milli-Q dos géis P(*N*-iPAAm), P(MAA) e P[(*N*-iPAAm)-co-(MAA)] em função da composição de *N*-iPAAm.

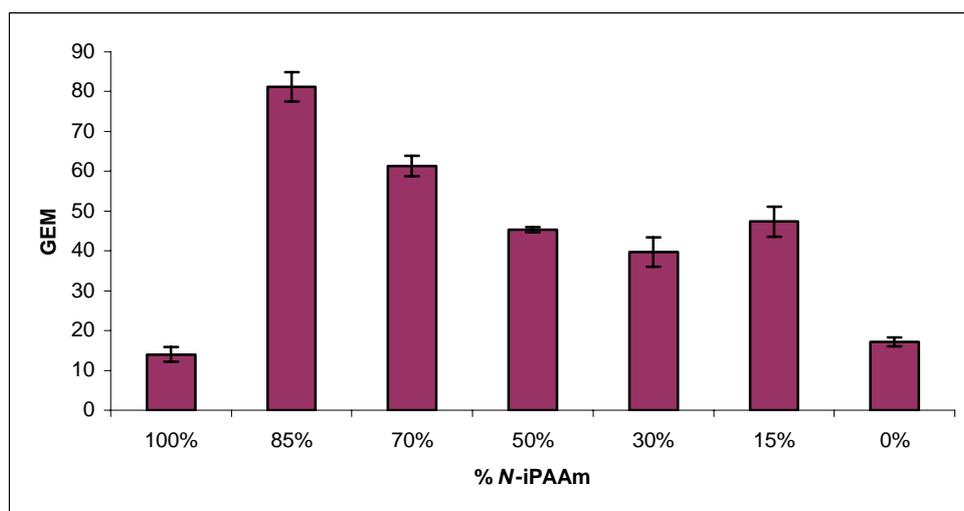


Figura AIV.2: Grau de expansão mássico em solução tampão fosfato pH 7,4 dos géis P(*N*-iPAAm), P(MAA) e P[*N*-iPAAm)-co-(MAA)] em função da composição de *N*-iPAAm.

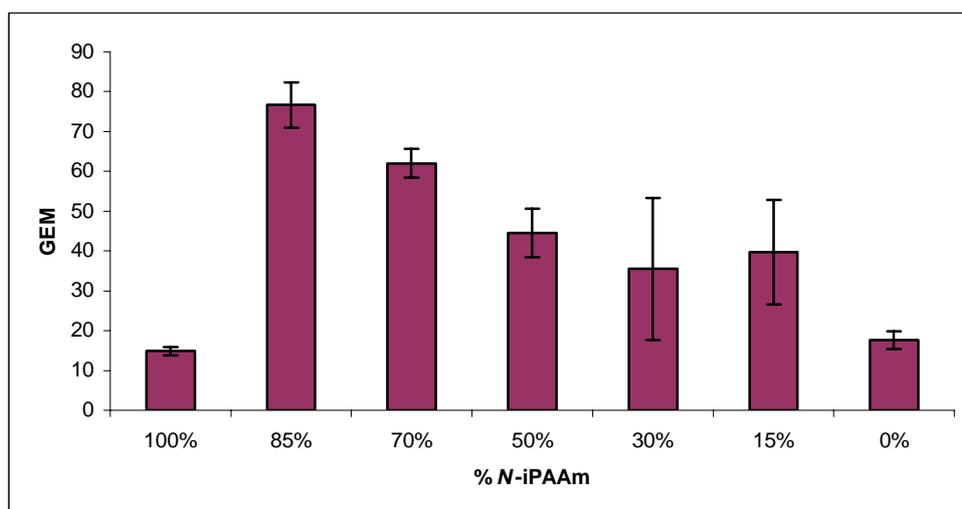


Figura AV.3: Grau de expansão mássico em solução de insulina pH 7,4 dos géis P(*N*-iPAAm), P(MAA) e P[*N*-iPAAm)-co-(MAA)] em função da composição de *N*-iPAAm.

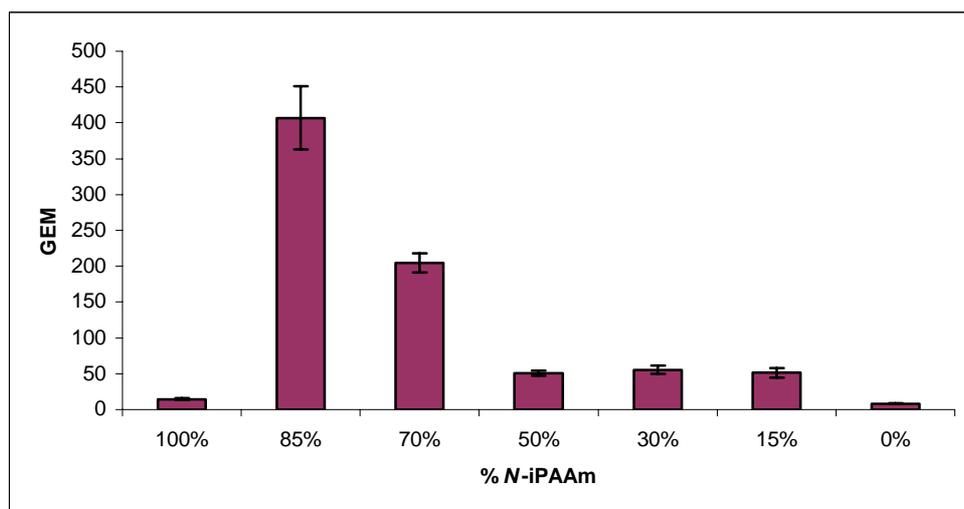


Figura AV.4: Grau de expansão mássico em solução de atenolol pH 10,3 dos géis P(*N*-iPAAm), P(MAA) e P[(*N*-iPAAm)-co-(MAA)] em função da composição de *N*-iPAAm.

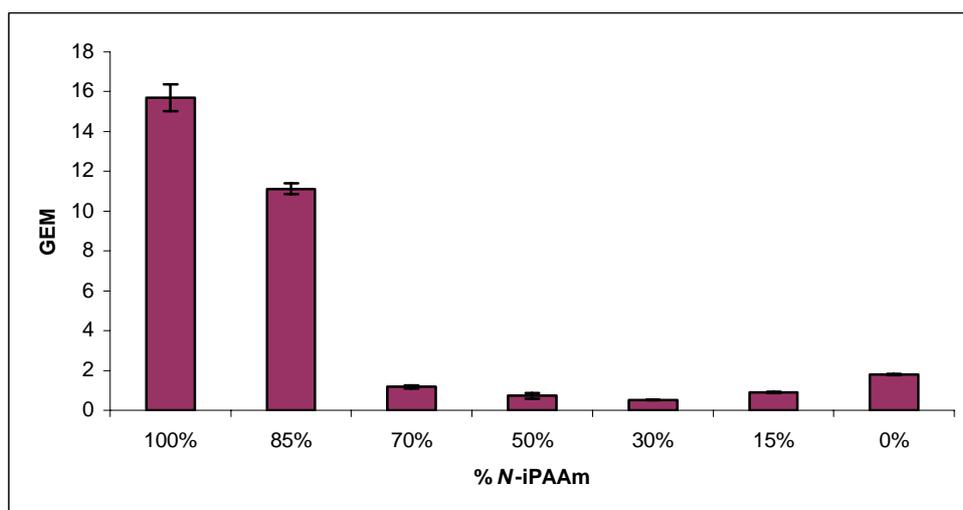


Figura AV.5: Grau de expansão mássico em solução gástrica simulada pH 1,2 dos géis P(*N*-iPAAm), P(MAA) e P[(*N*-iPAAm)-co-(MAA)] em função da composição de *N*-iPAAm.

ANEXO VI: CURVAS DSC E TG PARA OS GÉIS P(N-IPAAM), P(MAA) E P[(N-iPAAm)-CO-(MAA)].

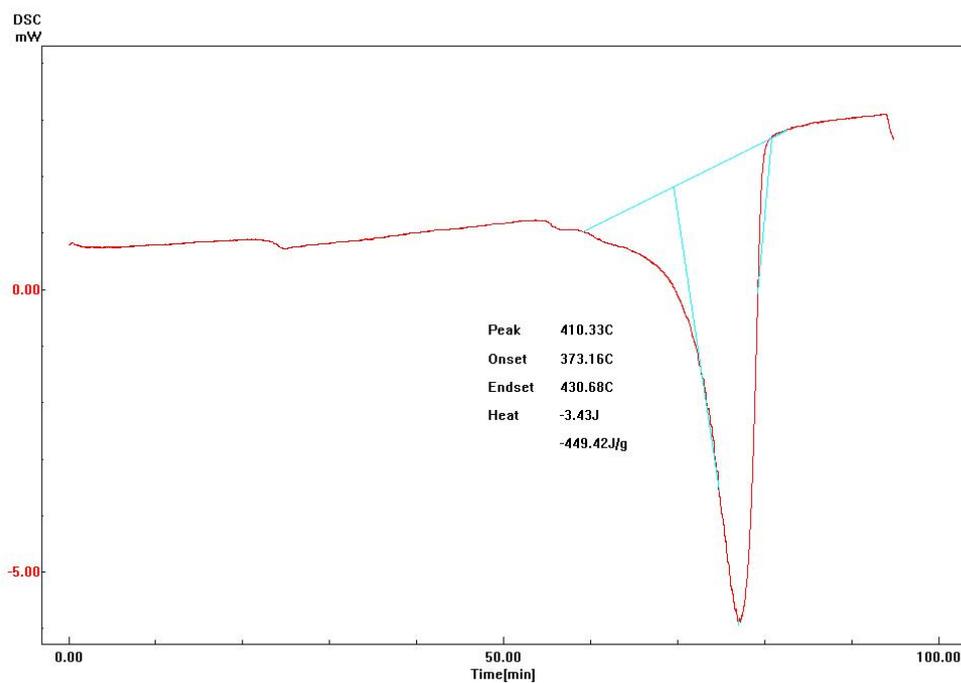


Figura AVI.1: Curva DSC para o Gel 100%.

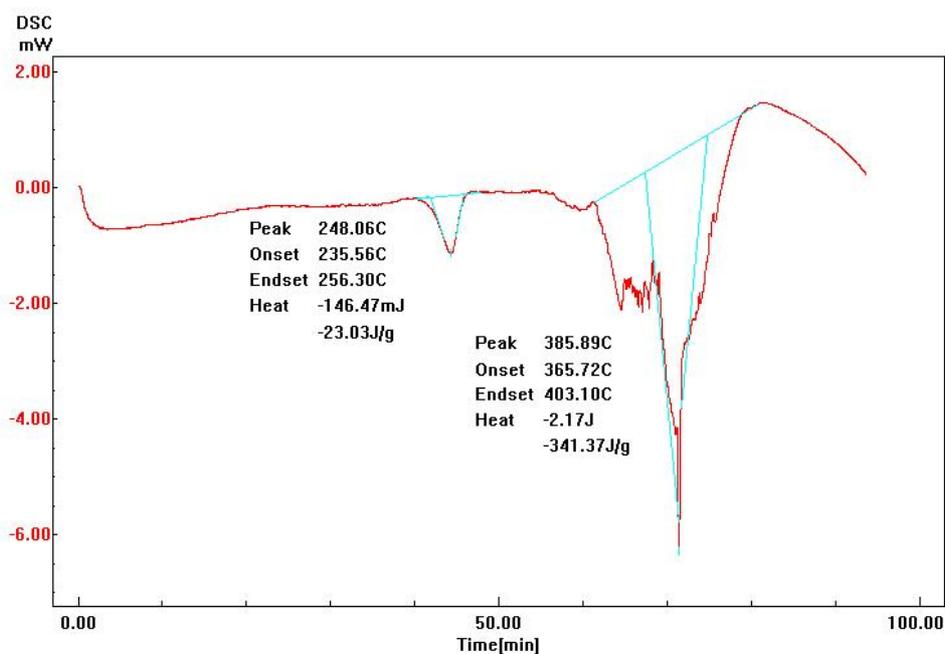


Figura AVI.2: Curva DSC para o Gel 85%.

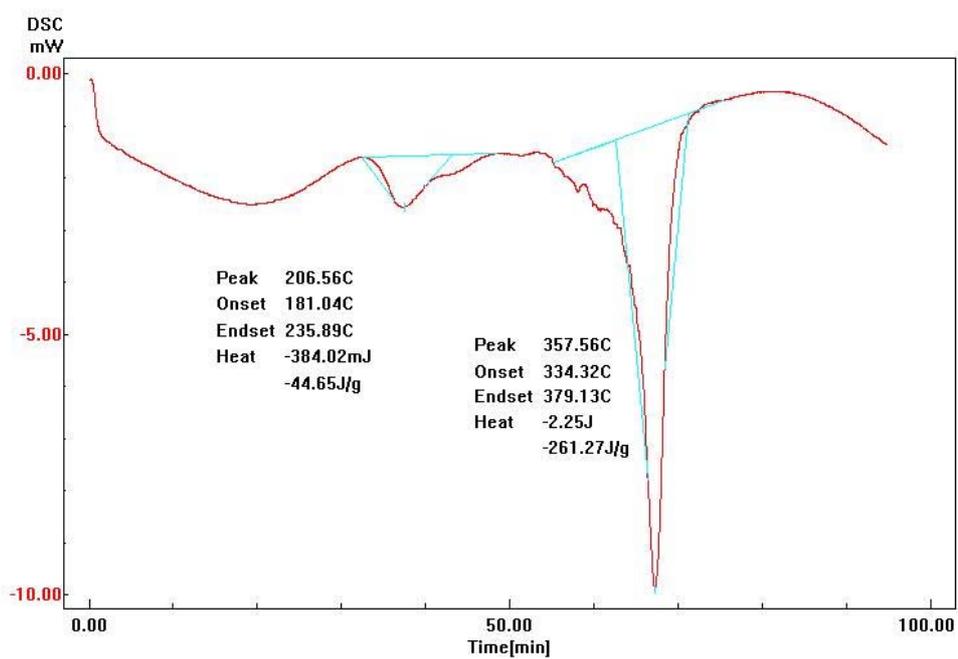


Figura AVI.3: Curva DSC para o Gel 70%.

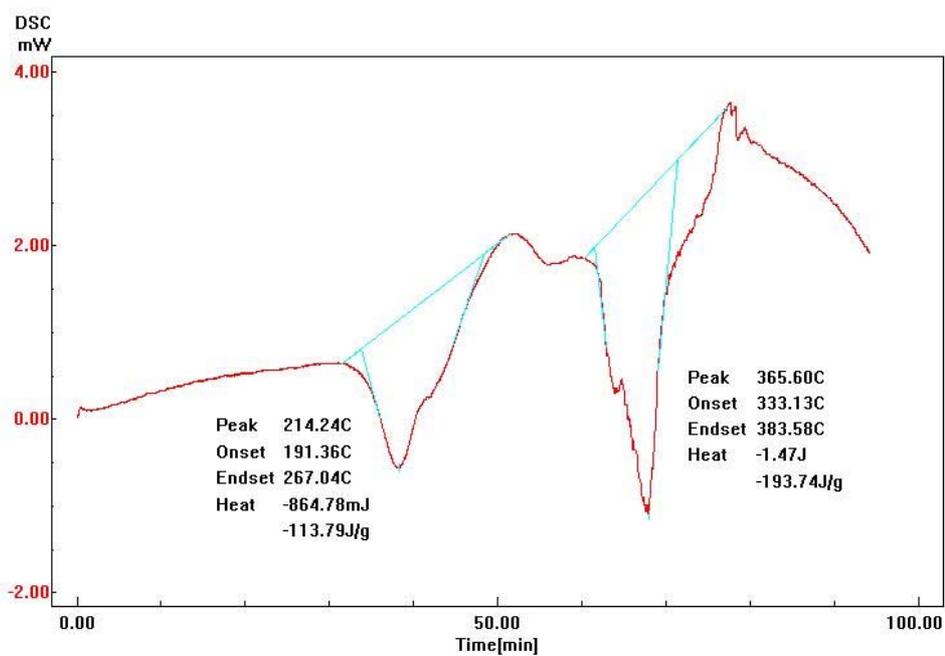


Figura AVI.4: Curva DSC para o Gel 50%.

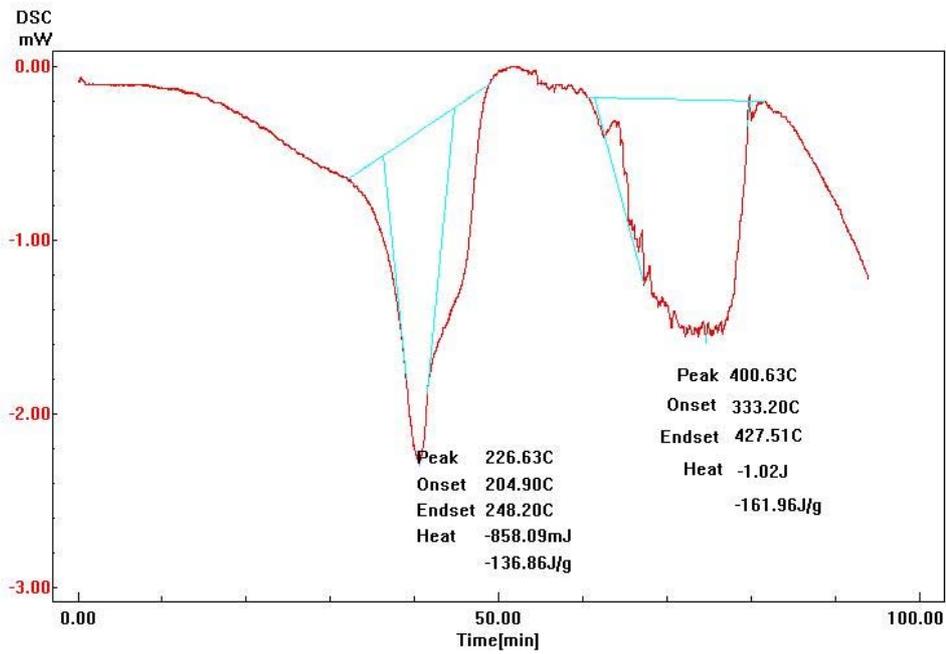


Figura AVI.5: Curva DSC para o Gel 30%.

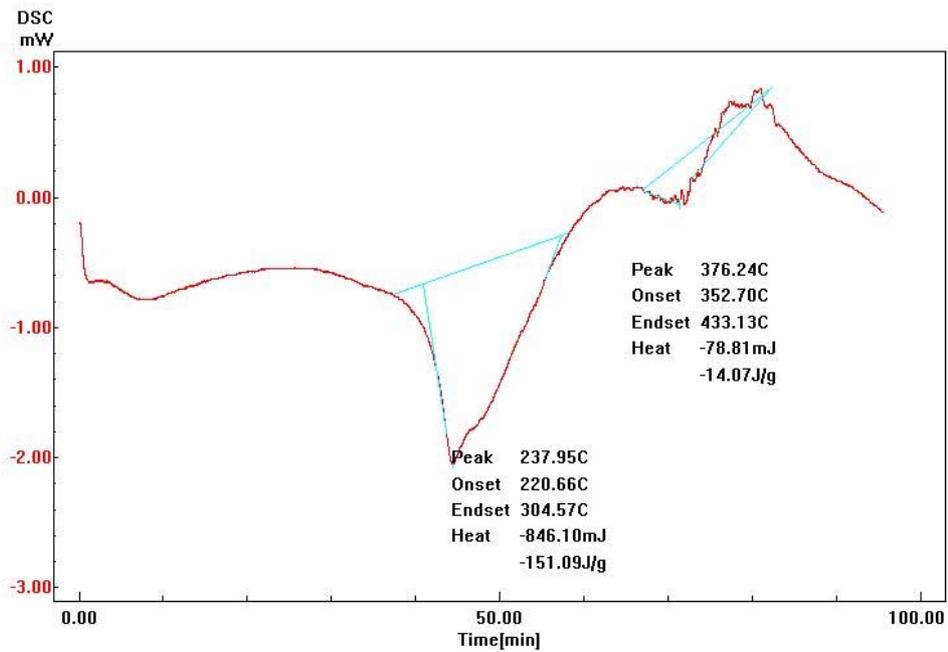


Figura AVI.6: Curva DSC para o Gel 15%.

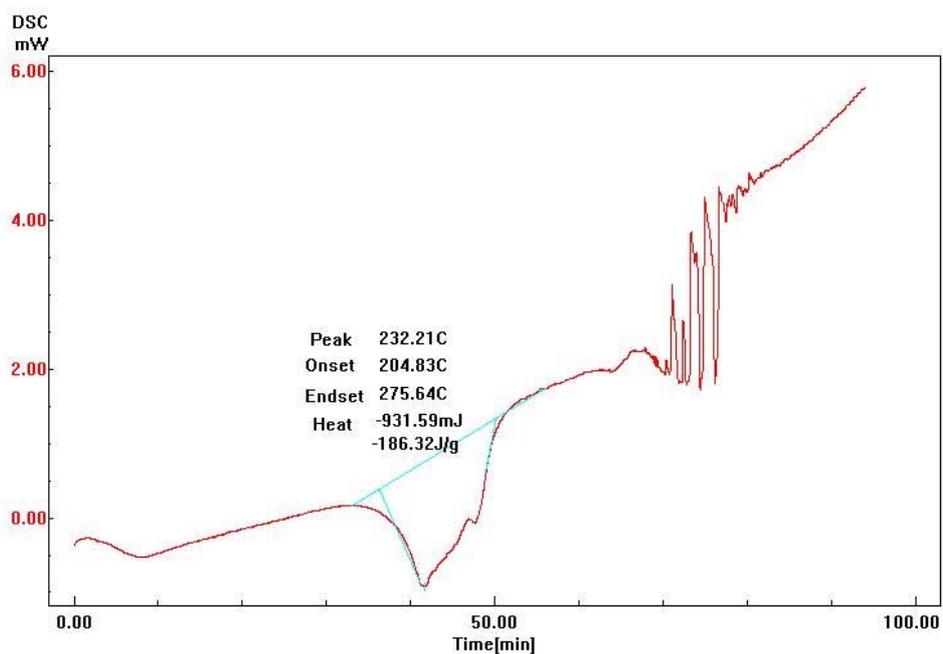


Figura AVI.7: Curva DSC para o Gel 0%.

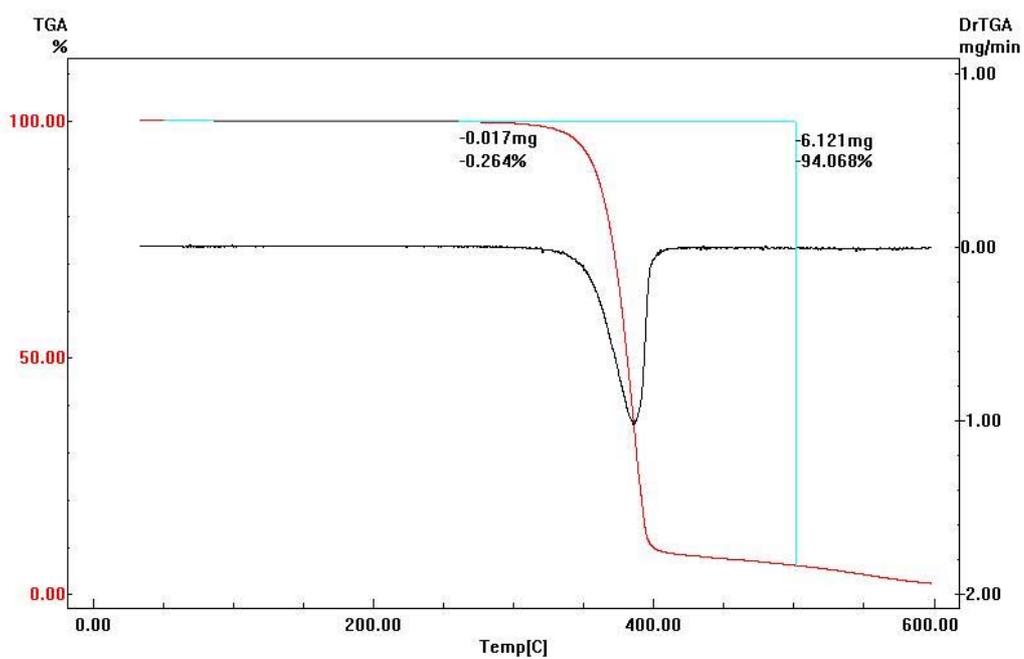


Figura AVI.8: Curva TG para o Gel 100%.

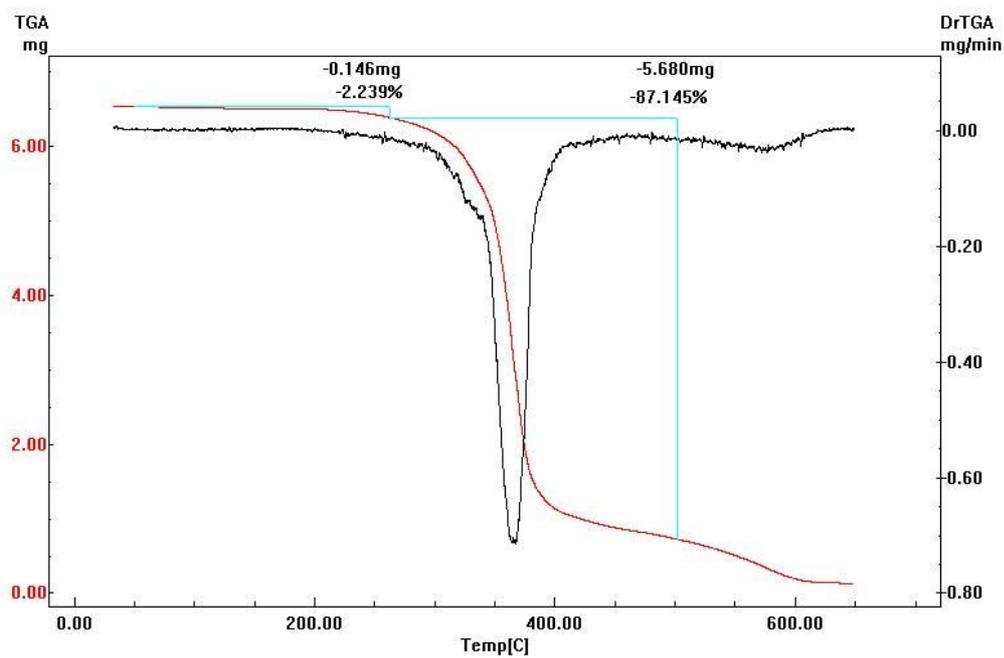


Figura AVI.9: Curva TG para o Gel 85%.

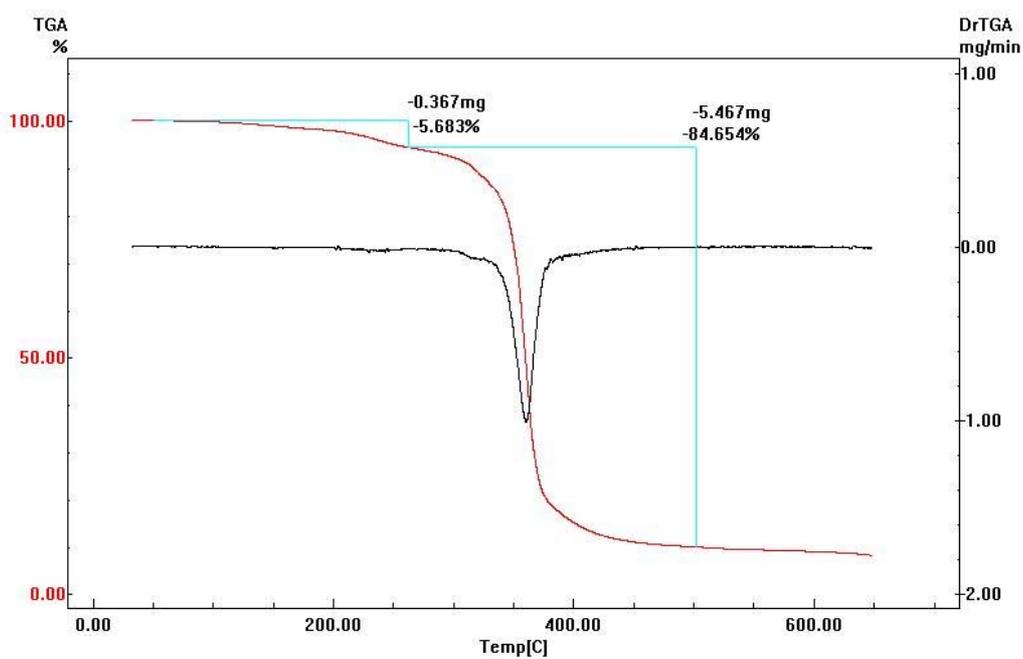


Figura AVI.10: Curva TG para o Gel 70%.

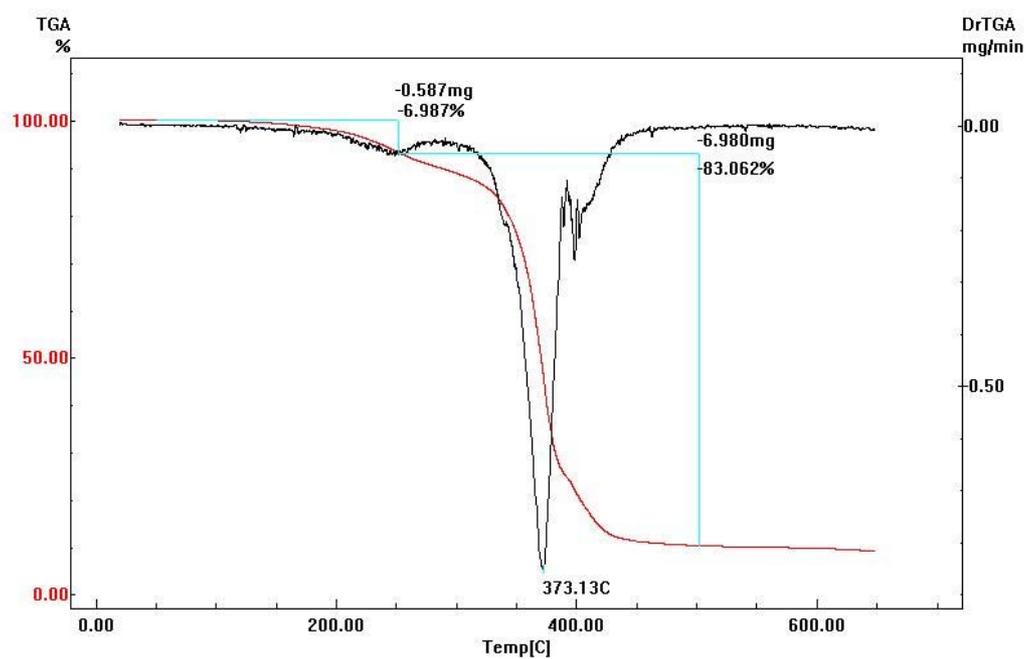


Figura AVI.11: Curva TG para o Gel 50%.

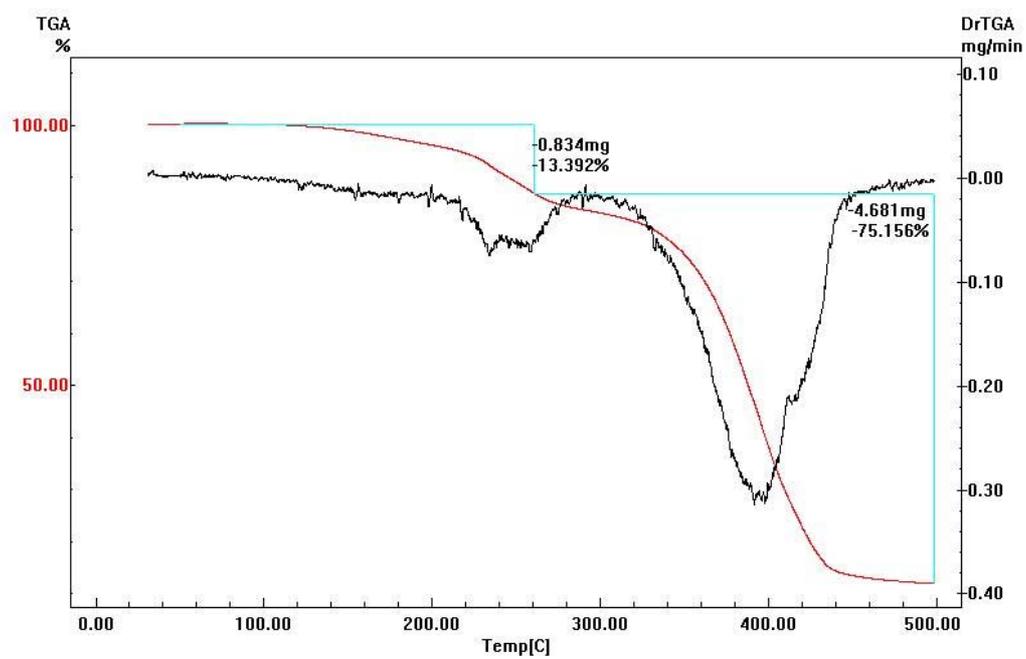


Figura AVI.12: Curva TG para o Gel 30%.

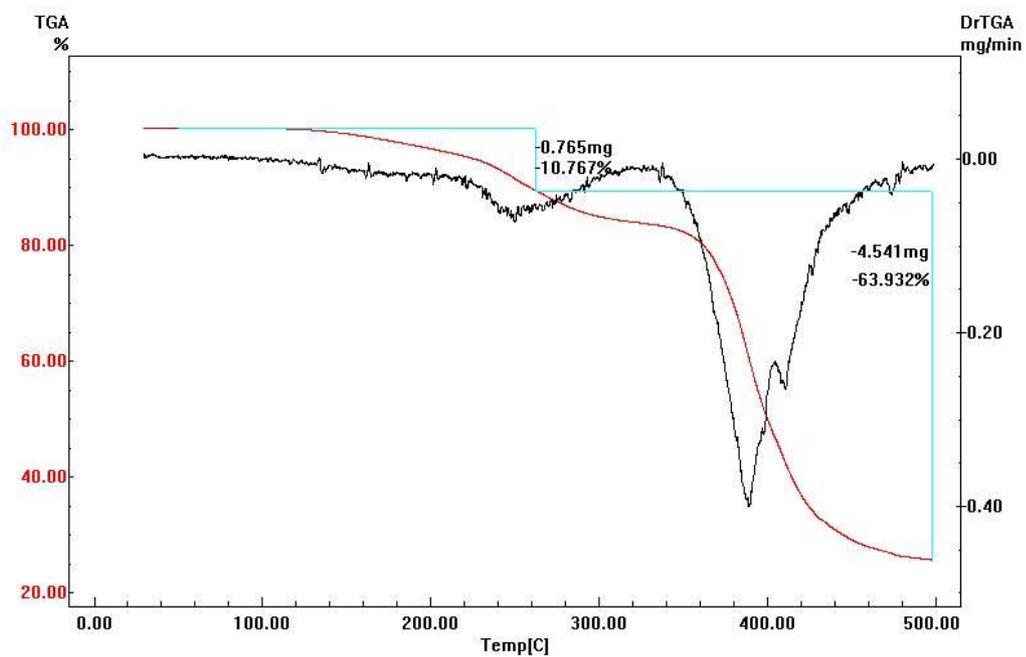


Figura AVI.13: Curva TG para o Gel 15%.

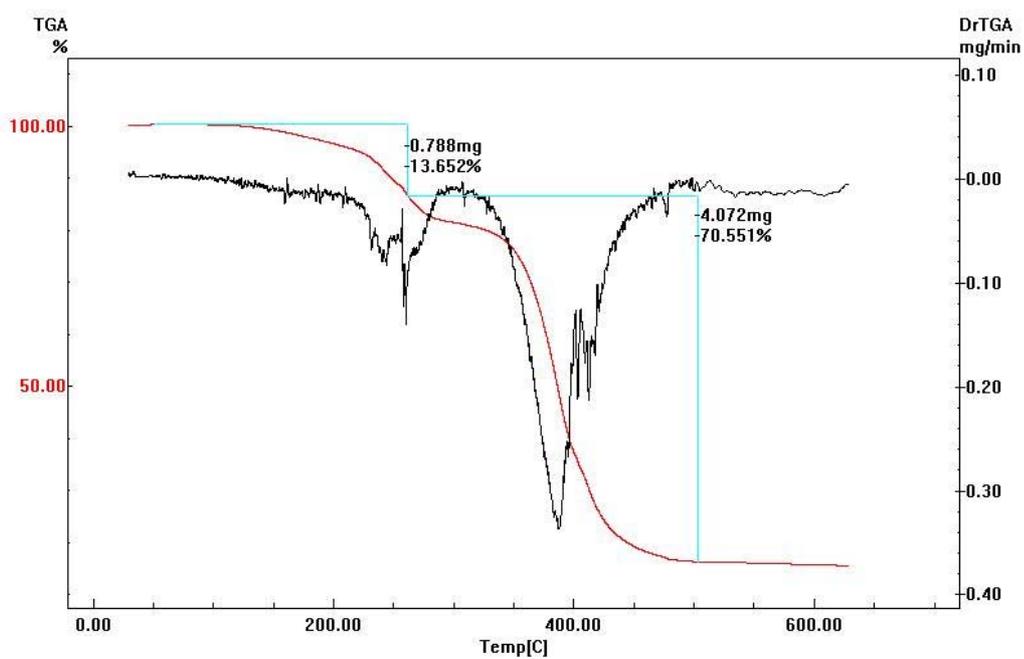


Figura AVI.14: Curva TG para o Gel 0%.

ANEXO VII: DADOS REFERENTES À INCORPORAÇÃO E LIBERAÇÃO DO ATENOLOL.

Tabela AVII.1: Valores relativos à ABS_0 e ABS_{final} da solução de incorporação referentes ao processo de incorporação do gel 100%.

Experimento	ABS_0 (nm)	ABS_{final} (nm)
1	0.7103	0.6599
2	0.6996	0.6367
3	0.7112	0.7172
4	0.7527	0.7711
5	0.7629	0.7662
6	0.71	0.7167
7	0.7304	0.7241

Tabela AVII.2: Valores da massa de atenolol incorporada aos géis calculadas pelo balanço de massa da solução de incorporação (M_i) e pela diferença de massa dos géis secos antes e depois da incorporação (M_i^*).

Gel	M_i (μg)	M_i^* (μg)
100%	30,78857	100
85%	917,7753	1200
70%	2607,879	2233,333
50%	2242,619	2681,848
30%	2869,01	3250,00
15%	3017,70	3450,00
0%	2382,23	3025,39

Tabela AVII.3: Valores da quantidade de massa de atenolol liberada para o gel 100% no período de 72 horas.

Tempo	Experimento 1	Experimento 2	Experimento 3	Média	Desvio Padrão
0	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
10	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
20	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
30	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
40	119,4271	23,0729	0,0000	47,5000	63,3500
50	54,8438	40,7813	11,6146	35,7465	22,0500
60	10,0521	13,6979	0,0000	7,9167	7,0942
90	29,3229	39,2188	0,0000	22,8472	20,3956
120	6,9271	32,4479	0,0000	13,1250	17,0888
150	55,8854	20,4688	0,0000	25,4514	28,2739
180	5,8854	35,0521	20,4688	20,4688	14,5833
210	44,4271	50,6771	0,0000	31,7014	27,6315
240	54,3229	50,6771	0,0000	35,0000	30,3657
300	41,8229	47,0313	0,0000	29,6181	25,7818
360	51,1979	36,6146	0,0000	29,2708	26,3772
420	47,0313	39,2188	19,9479	35,3993	13,9398
480	44,9479	81,4063	5,3646	43,9063	38,0315
540	43,9063	27,7604	4,3229	25,3299	19,9033
600	43,3854	56,4063	0,0000	33,2639	29,5339
660	26,7188	101,1979	0,1563	42,6910	52,3802
1440	26,7188	22,5521	0,0000	16,4236	14,3750

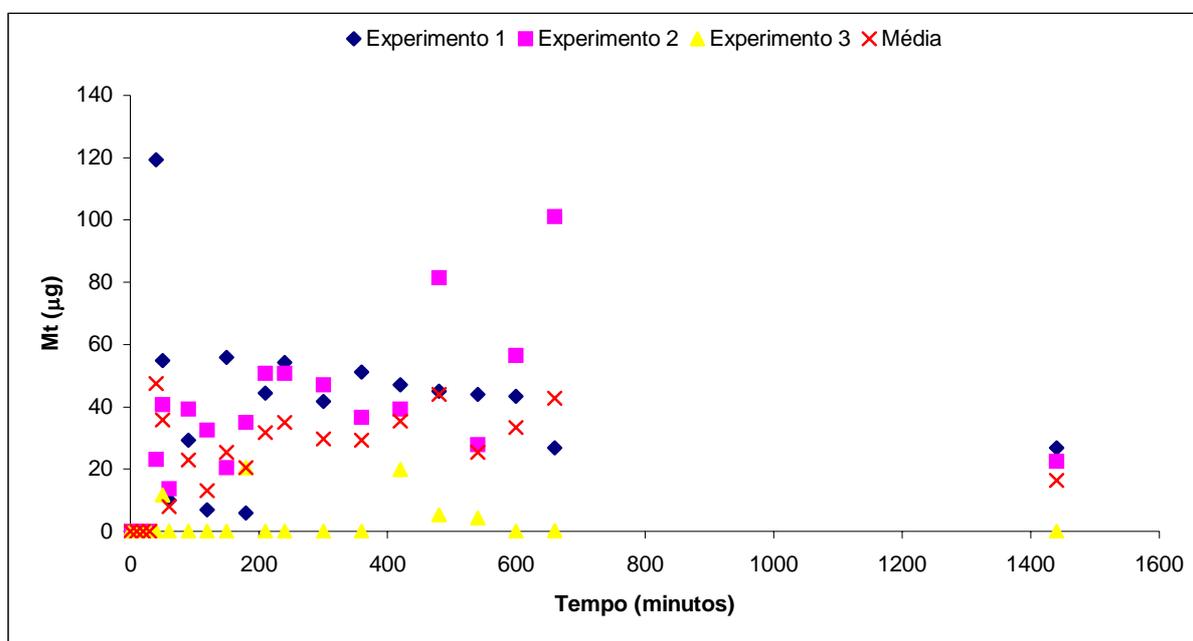


Figura AVII.1: Quantidade de massa de atenolol liberada (M_t) em relação ao tempo de liberação para o gel 100%.

Tabela AVII.4: Valores da quantidade de massa de atenolol liberada para o gel 85% no período de 72 horas.

Tempo	Experimento 1	Experimento 2	Experimento 3	Média	Desvio Padrão
0	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
10	0,0000	26,1979	0,0000	8,7326	15,1254
20	0,0000	48,5938	1,7188	16,7708	27,5728
30	0,0000	72,5521	16,8229	29,7917	37,9749
40	32,4479	109,5313	49,1146	63,6979	40,5582
50	47,0313	147,5521	85,0521	93,2118	50,7548
60	70,9896	172,0313	128,2813	123,7674	50,6718
90	124,1146	267,3438	153,2813	181,5799	75,6919
120	181,9271	324,6354	203,8021	236,7882	76,8601
150	255,3646	386,6146	247,5521	296,5104	78,1302
180	237,6563	420,4688	320,4688	326,1979	91,5408
210	335,5729	514,2188	315,7813	388,5243	109,3035
240	361,0938	496,5104	347,0313	401,5451	82,5424
300	375,1563	553,2813	404,3229	444,2535	95,5404
360	413,1771	543,3854	450,6771	469,0799	67,0265
420	450,1563	591,3021	468,3854	503,2813	76,7713
480	480,8854	624,6354	514,2188	539,9132	75,2407
540	475,1563	664,2188	704,8438	614,7396	122,5774
600	523,0729	650,1563	689,7396	620,9896	87,0774
660	525,6771	661,6146	694,9479	627,4132	89,6686
1440	532,4479	667,3438	655,8854	618,5590	74,7942

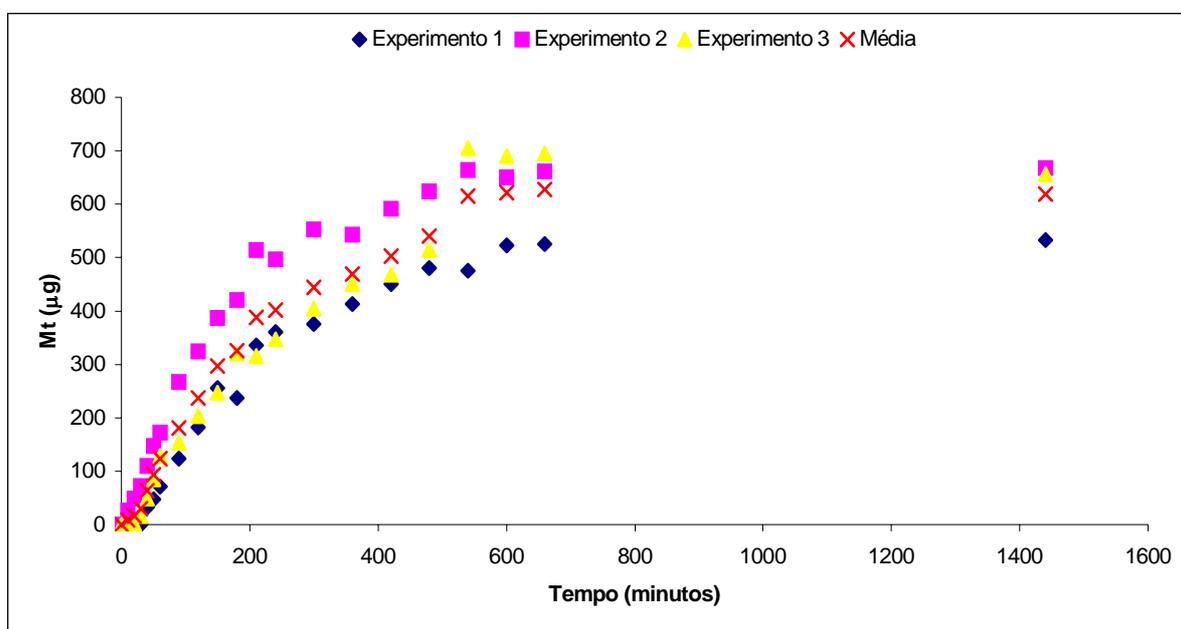
Figura AVII.2: Quantidade de massa de atenolol liberada (M_t) em relação ao tempo de liberação para o gel 85%.

Tabela AVII.5: Valores da quantidade de massa de atenolol liberada para o gel 70% no período de 72 horas.

Tempo	Experimento 1	Experimento 2	Experimento 3	Média	Desvio Padrão
0	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
10	0,0000	15,7813	0,0000	5,2604	9,1113
20	5,3646	44,4271	0,0000	16,5972	24,2502
30	40,2604	49,6354	15,2604	35,0521	17,7695
40	58,4896	93,9063	45,9896	66,1285	24,8549
50	88,6979	166,3021	100,6771	118,5590	41,7783
60	90,7813	189,2188	122,5521	134,1840	50,2390
90	148,0729	355,3646	135,0521	212,8299	123,6103
120	224,6354	438,1771	205,3646	289,3924	129,2111
150	278,8021	526,1979	253,2813	352,7604	150,7423
180	250,1563	550,6771	303,8021	368,2118	160,2799
210	318,9063	635,0521	328,8021	427,5868	179,7383
240	350,6771	616,3021	359,0104	441,9965	151,0105
300	366,8229	682,9688	430,8854	493,5590	167,1318
360	417,8646	681,9271	440,7813	513,5243	146,2905
420	439,2188	725,1563	453,2813	539,2188	161,1800
480	364,7396	714,7396	575,6771	551,7188	176,2257
540	487,1354	738,6979	622,0313	615,9549	125,8913
600	509,5313	786,0938	603,2813	632,9688	140,6510
660	516,8229	772,5521	607,4479	632,2743	129,6596
1440	526,7188	791,8229	633,4896	650,6771	133,3852

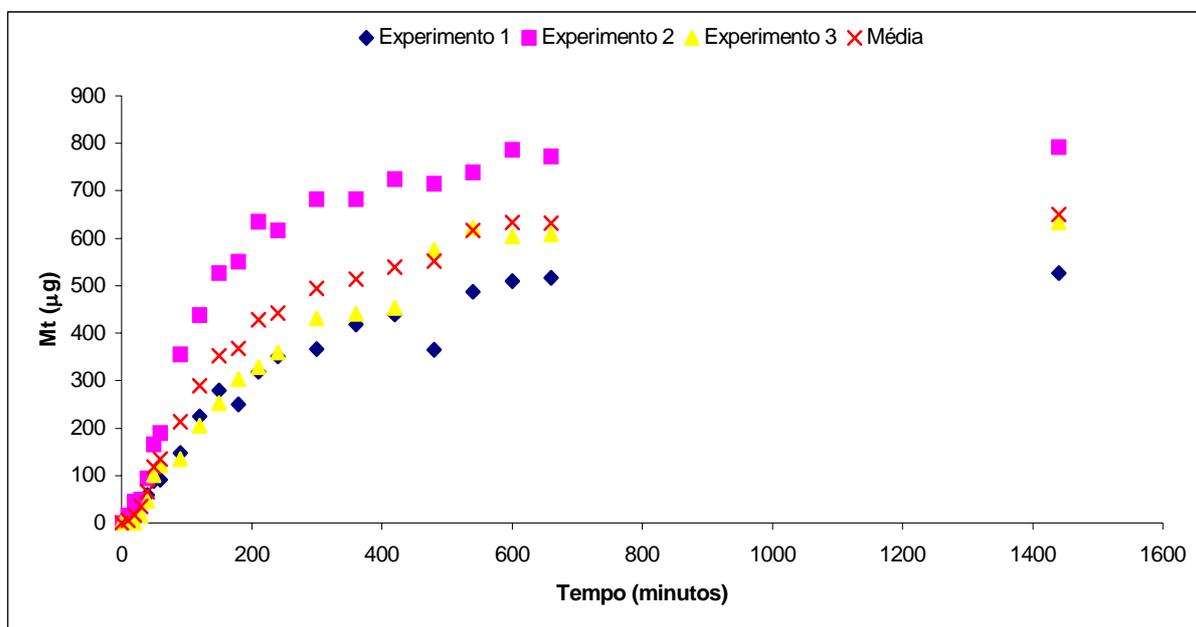
Figura AVII.3: Quantidade de massa de atenolol liberada (M_t) em relação ao tempo de liberação para o gel 70%.

Tabela AVII.6: Valores da quantidade de massa de atenolol liberada para o gel 50% no período de 72 horas.

Tempo	Experimento 1	Experimento 2	Experimento 3	Média	Desvio Padrão
0	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
10	0,0000	11,5322	0,0000	3,8441	6,6581
20	3,9133	15,6880	0,0000	6,5338	8,1657
30	9,8007	13,9564	2,5281	8,7617	5,7846
40	15,3417	38,5446	12,2248	22,0371	14,3807
50	55,5140	44,7783	18,8048	39,6990	18,8743
60	42,3541	39,5836	27,1163	36,3513	8,1168
90	36,1204	72,4833	74,2149	60,9395	21,5114
120	74,5612	103,6515	64,8644	81,0257	20,1854
150	127,2008	128,5860	81,1411	112,3093	27,0013
180	71,7907	142,4385	115,7724	110,0006	35,6758
210	118,5429	172,2215	118,1966	136,3203	31,0918
240	143,1312	174,2993	122,3524	146,5943	26,1461
300	151,0964	198,5413	123,3913	157,6763	38,0046
360	167,0268	195,0781	150,4037	170,8362	22,5795
420	170,8362	217,9348	154,5595	181,1102	32,9131
480	180,1867	214,1253	175,3383	189,8834	21,1336
540	179,8404	224,1684	261,5702	221,8597	40,9138
600	213,0864	234,5578	256,7218	234,7887	21,8186
660	192,3076	239,0599	261,9165	231,0947	35,4815
1440	170,8362	233,8652	242,1767	215,6260	39,0111

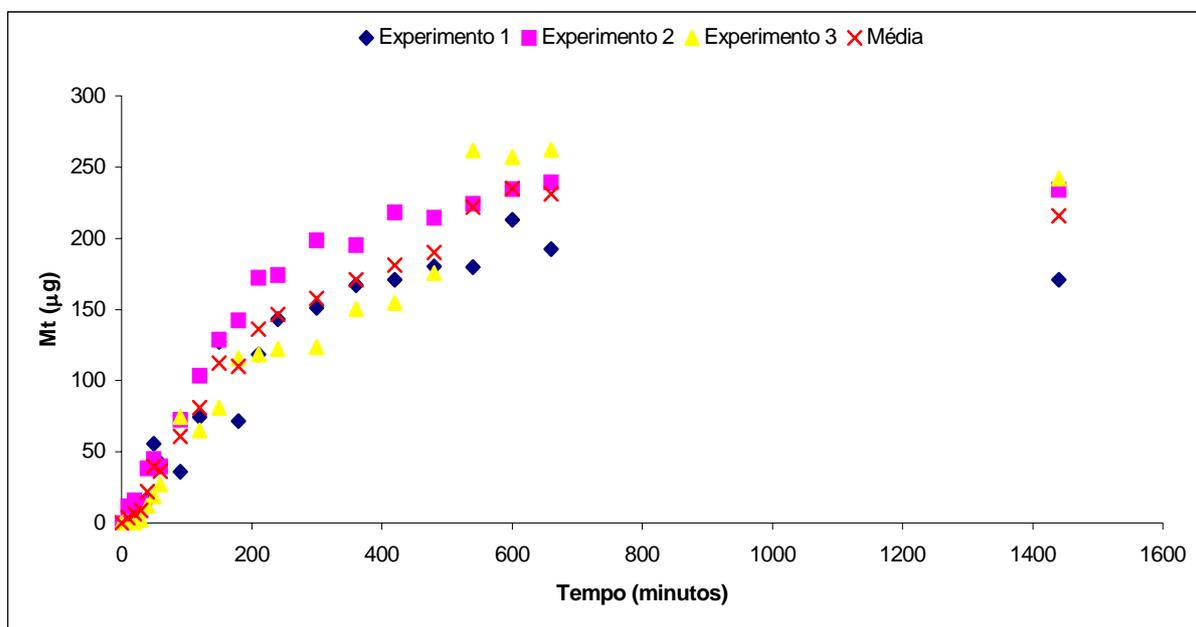
Figura AVII.4: Quantidade de massa de atenolol liberada (M_t) em relação ao tempo de liberação para o gel 50%.

Tabela AVII.7: Valores da quantidade de massa de atenolol liberada para o gel 30% no período de 72 horas.

Tempo	Experimento 1	Experimento 2	Experimento 3	Média	Desvio Padrão
0	0,0000	0,0000	-	0,0000	0,0000
10	0,0000	0,0000	-	0,0000	0,0000
20	0,0000	0,0000	-	0,0000	0,0000
30	0,0000	0,0000	-	0,0000	0,0000
40	0,0000	0,0000	-	0,0000	0,0000
50	0,0000	0,0000	-	0,0000	0,0000
60	0,0000	0,0000	-	0,0000	0,0000
90	4,3229	6,9271	-	5,6250	1,8414
120	0,0000	0,0000	-	0,0000	0,0000
150	7,4479	15,7813	-	11,6146	5,8926
180	19,9479	28,8021	-	24,3750	6,2608
210	55,8854	53,2813	-	54,5833	1,8414
240	64,2188	68,9063	-	66,5625	3,3146
300	67,3438	71,5104	-	69,4271	2,9463
360	141,8229	159,0104	-	150,4167	12,1534
420	176,1979	192,3438	-	184,2708	11,4168
480	188,1771	217,3438	-	202,7604	20,6239
540	255,3646	304,3229	-	279,8438	34,6188
600	262,1354	302,2396	-	282,1875	28,3579
660	280,8854	290,7813	-	285,8333	6,9974
1440	298,0729	333,4896	-	315,7813	25,0434

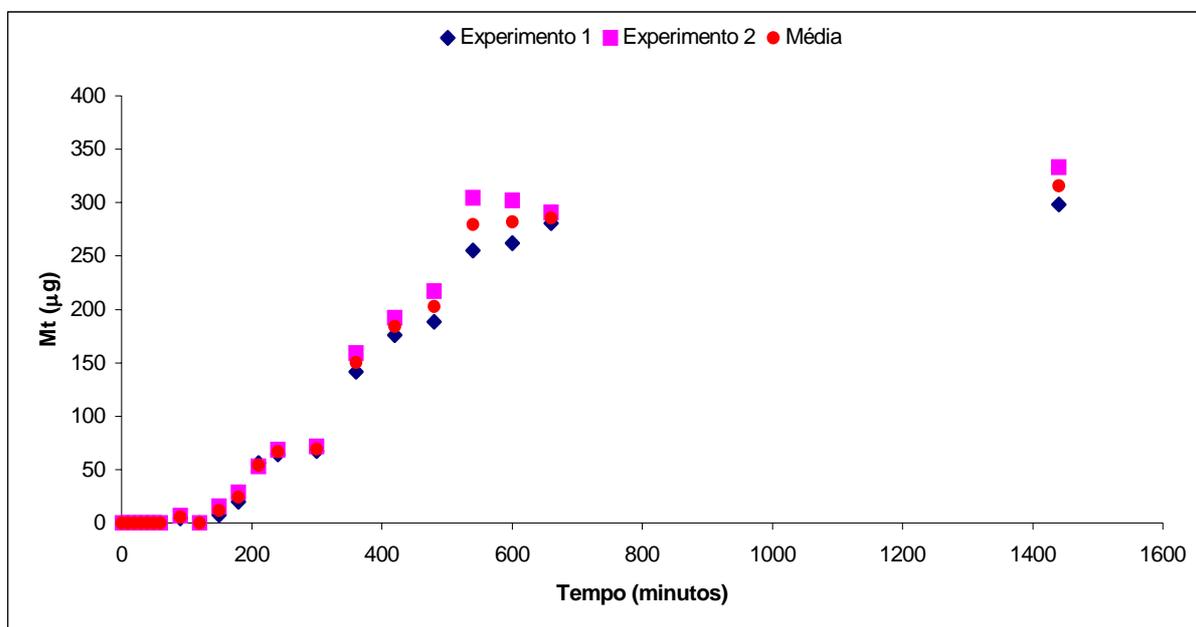
Figura AVII.5: Quantidade de massa de atenolol liberada (M_t) em relação ao tempo de liberação para o gel 30%.

Tabela AVII.8: Valores da quantidade de massa de atenolol liberada para o gel 15% no período de 72 horas.

Tempo	Experimento 1	Experimento 2	Experimento 3	Média	Desvio Padrão
0	0,0000	0,0000	-	0,0000	0,0000
10	0,0000	2,7604	-	1,3802	1,9519
20	0,0000	22,5521	-	11,2760	15,9467
30	2,7604	25,6771	-	14,2188	16,2045
40	15,2604	61,6146	-	38,4375	32,7773
50	28,8021	28,8021	-	28,8021	0,0000
60	41,3021	39,2188	-	40,2604	1,4731
90	45,9896	46,5104	-	46,2500	0,3683
120	65,7813	80,3646	-	73,0729	10,3120
150	116,8229	93,9063	-	105,3646	16,2045
180	75,1563	97,5521	-	86,3542	15,8362
210	125,6771	140,7813	-	133,2292	10,6803
240	140,2604	138,1771	-	139,2188	1,4731
300	144,9479	172,0313	-	158,4896	19,1508
360	178,8021	175,6771	-	177,2396	2,2097
420	210,5729	212,1354	-	211,3542	1,1049
480	220,9896	247,5521	-	234,2708	18,7825
540	227,2396	254,3229	-	240,7813	19,1508
600	275,6771	264,2188	-	269,9479	8,1023
660	288,1771	276,7188	-	282,4479	8,1023
1440	292,3438	298,5938	-	295,4688	4,4194

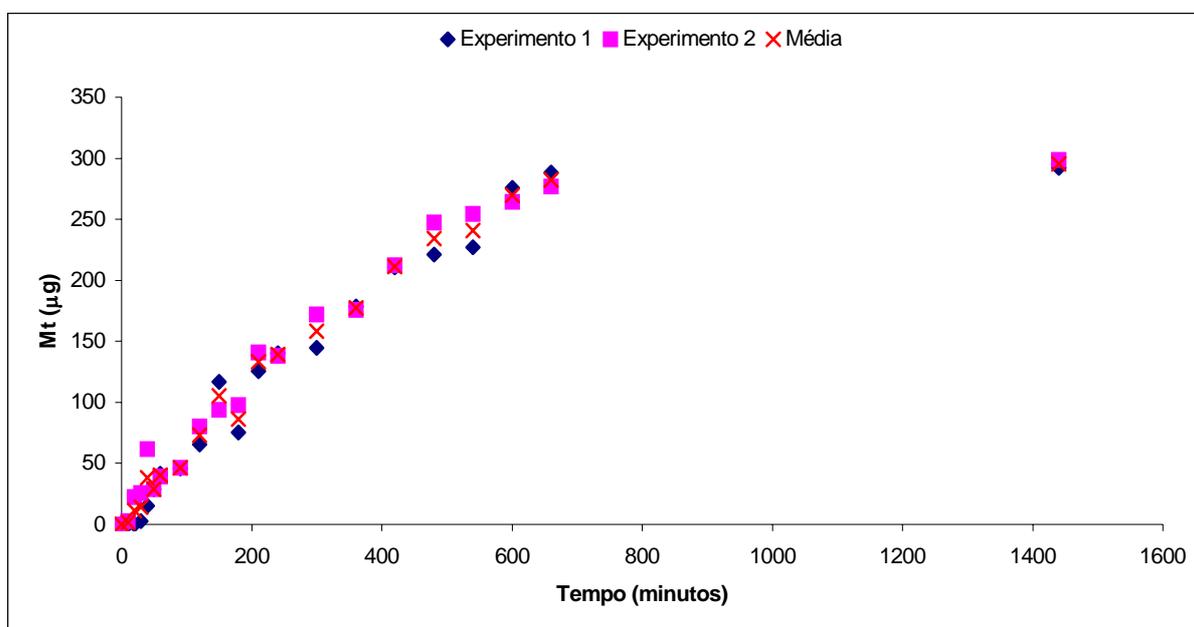


Figura AVII.6: Quantidade de massa de atenolol liberada (M_t) em relação ao tempo de liberação para o gel 15%.

Tabela AVII.9: Valores da quantidade de massa de atenolol liberada para o gel 0% no período de 72 horas.

Tempo	Experimento 1	Experimento 2	Experimento 3	Média	Desvio Padrão
0	0,0000	0,0000	-	0,0000	0,0000
10	0,0000	2,8744	-	1,4372	2,0325
20	0,0000	0,0000	-	0,0000	0,0000
30	0,0000	1,1428	-	0,5714	0,8081
40	20,1900	5,2986	-	12,7443	10,5299
50	37,5057	8,0691	-	22,7874	20,8148
60	29,8868	4,6060	-	17,2464	17,8763
90	47,2025	27,4626	-	37,3325	13,9582
120	53,0898	49,2803	-	51,1851	2,6937
150	-	-	-	-	-
180	27,1163	63,4792	-	45,2977	25,7124
210	65,2107	65,9034	-	65,5571	0,4898
240	67,9812	65,2107	-	66,5960	1,9590
300	-	-	-	-	-
360	69,0202	79,4096	-	74,2149	7,3464
420	-	-	-	-	-
480	80,4485	70,7518	-	75,6001	6,8566
540	76,9854	85,9895	-	81,4875	6,3669
600	-	-	-	-	-
660	69,0202	87,0285	-	78,0243	12,7338
1440	67,9812	81,8338	-	74,9075	9,7952

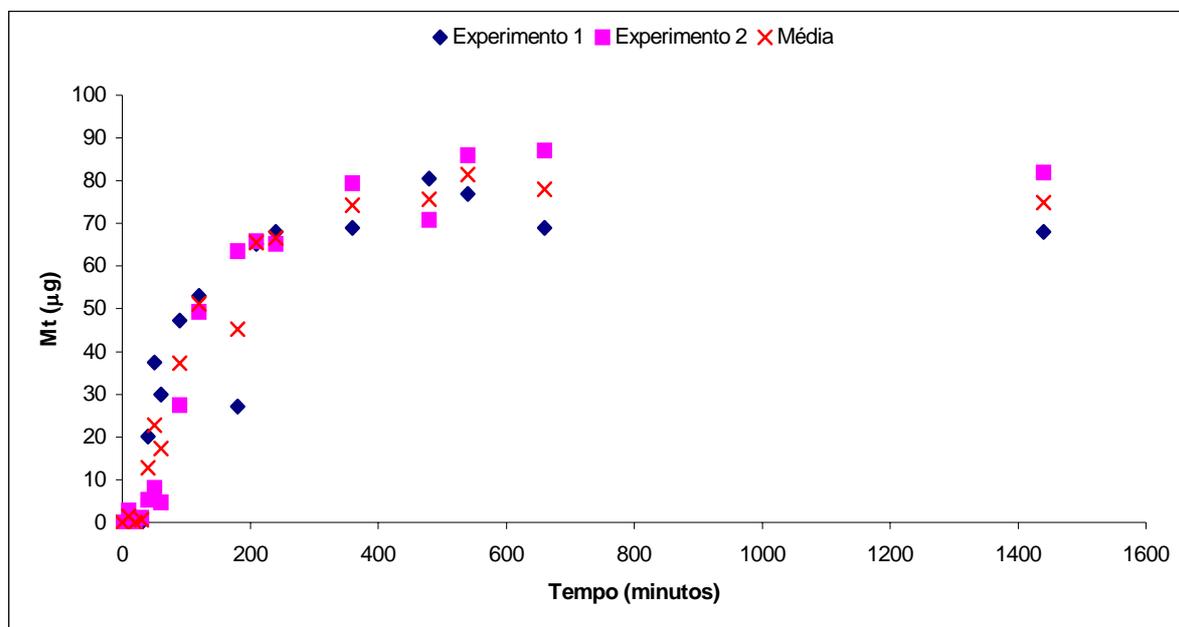


Figura AVII.7: Quantidade de massa de atenolol liberada (M_t) em relação ao tempo de liberação para o gel 0%.

ANEXO VIII: DADOS RELATIVOS À INCORPORAÇÃO E LIBERAÇÃO DA INSULINA.

Tabela AVIII.1: Valores da ABS da solução de insulina antes e depois do processo de incorporação.

	Experimento (a-1)		Experimento (a-2)	
Gel	ABS ₀	ABS _{final}	ABS ₀	ABS _{final}
100%	0.3774	1.0511	0.3675	1.1727
85%	0.3736	1.4549	0.3750	1.4856
70%	0.3737	1.4109	0.3650	1.3849
50%	0.3686	1.4093	0.3675	1.3159
30%	0.3720	1.3351	0.3693	1.2396
15%	0.3699	1.2543	0.3694	1.1565
0%	0.3654	0.9149	0.3693	1.1553
Branco	0.3739	1.1014	–	–
	Experimento (b-1)		Experimento (b-2)	
Gel	ABS ₀	ABS _{final}	ABS ₀	ABS _{final}
100%	0,4416	1,2848	0,4468	1,1880
85%	0,4457	1,3946	0,4401	1,5837
70%	0,4467	1,5435	0,4467	1,5058
50%	0,4418	1,4181	0,4420	1,5497
30%	0,4490	1,3529	0,4470	1,4171
15%	0,4468	1,4006	0,4476	1,2159
0%	0,4509	1,2842	0,4465	1,3182
Branco	0,4477	1,0901	–	–
	Experimento (c-1)		Experimento (c-2)	
Gel	ABS ₀	ABS _{final}	ABS ₀	ABS _{final}
100%	0,4446	1,2297	0,4358	1,2379
85%	0,4449	1,4725	0,4349	1,5532
70%	0,4417	1,4492	0,4390	1,3920
50%	0,4460	1,5256	0,4363	1,4955
30%	0,4424	1,4037	0,4369	1,3448
15%	0,4501	1,2982	0,4391	1,3376
0%	0,4462	1,0560	0,4432	0,8389
Branco	0,4506	1.1616	–	–

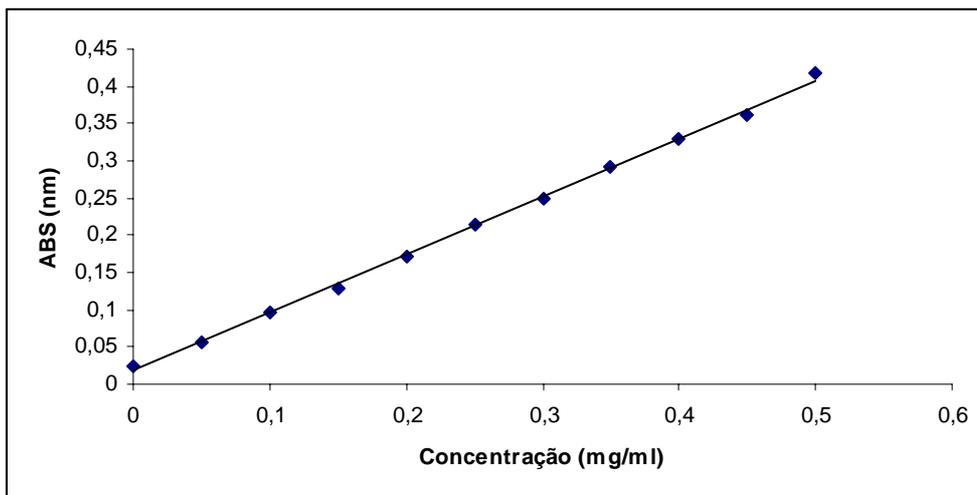


Figura AVIII.1: Curva de calibração para a solução de insulina

$$\text{ABS} = 0,77579 * \text{Concentração} + 0,0196 \quad (\text{AVIII.1})$$

$$R^2 = 0,9987$$

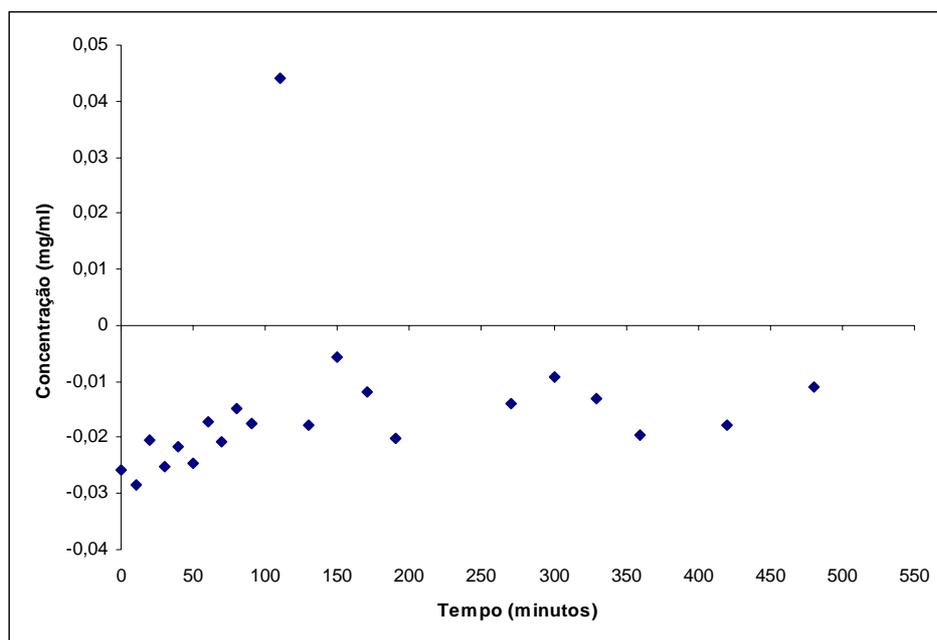


Figura AVIII.2: Valores da concentração da solução de insulina liberada ao longo de 8 horas para o Branco.

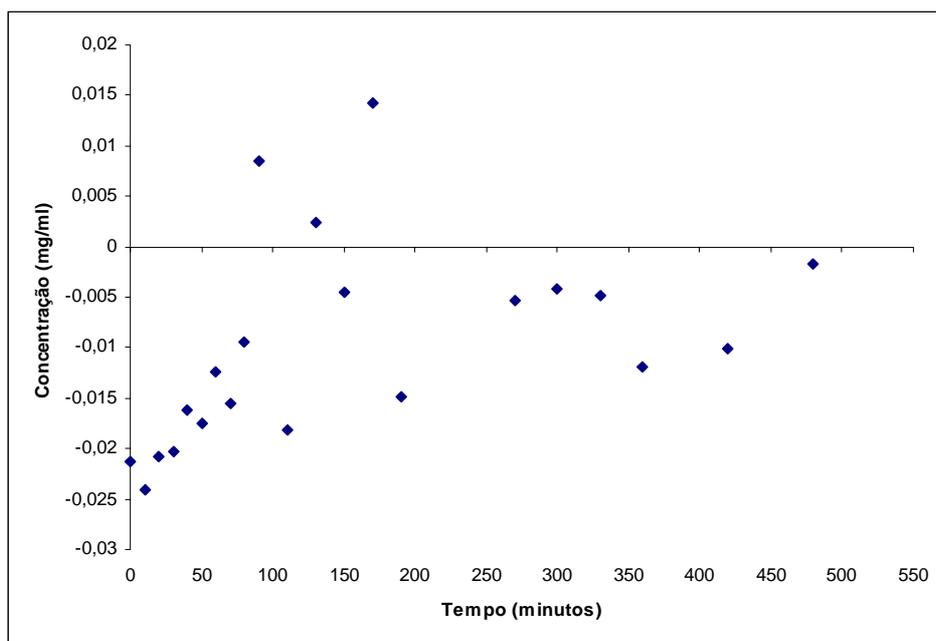


Figura AVIII.3: Valores da concentração da solução de insulina liberada ao longo de 8 horas para o gel 100%

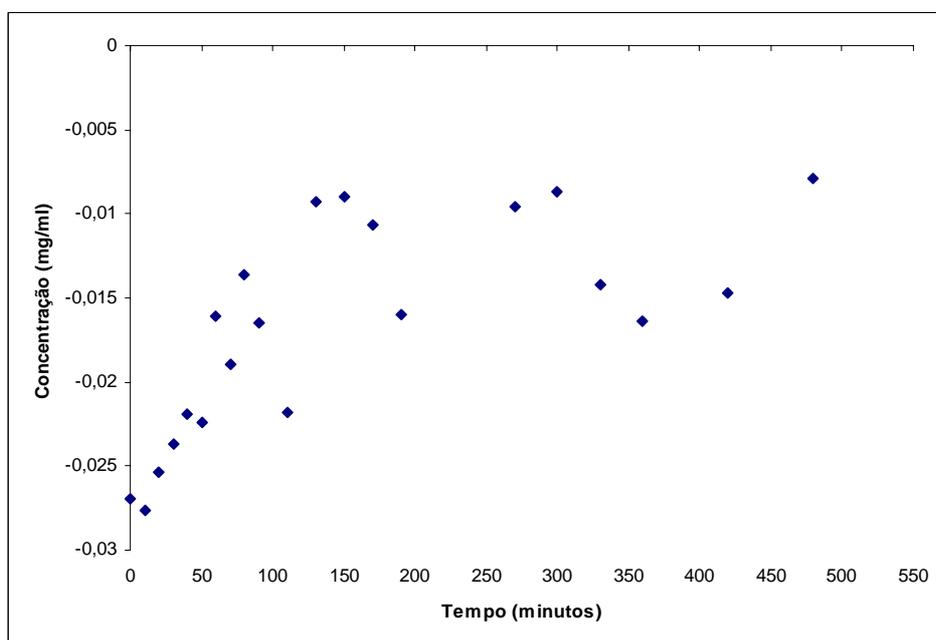


Figura AVIII.4: Valores da concentração da solução de insulina liberada ao longo de 8 horas para o gel 85%.

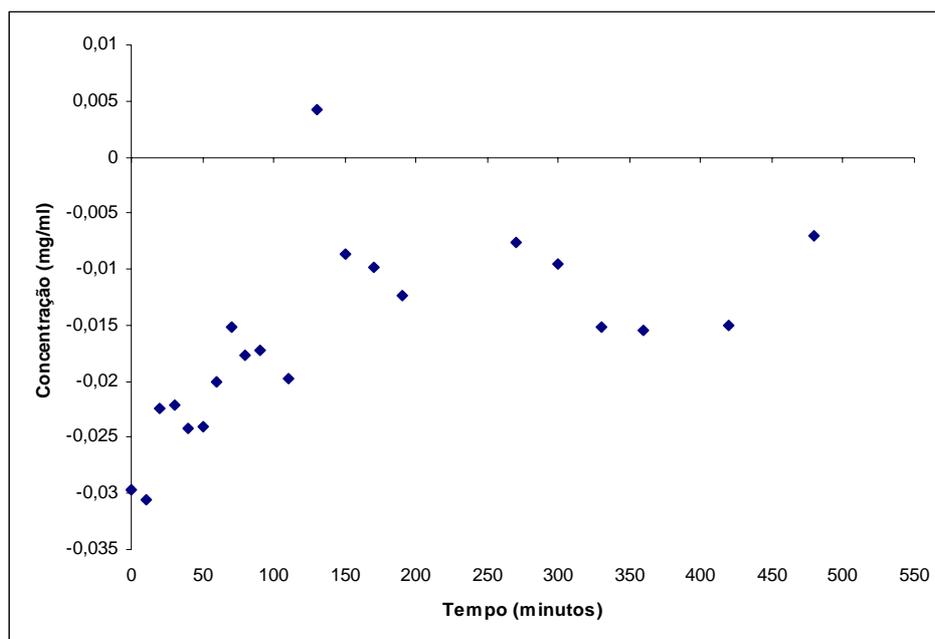


Figura AVIII.5: Valores da concentração da solução de insulina liberada ao longo de 8 horas para o gel 70%.

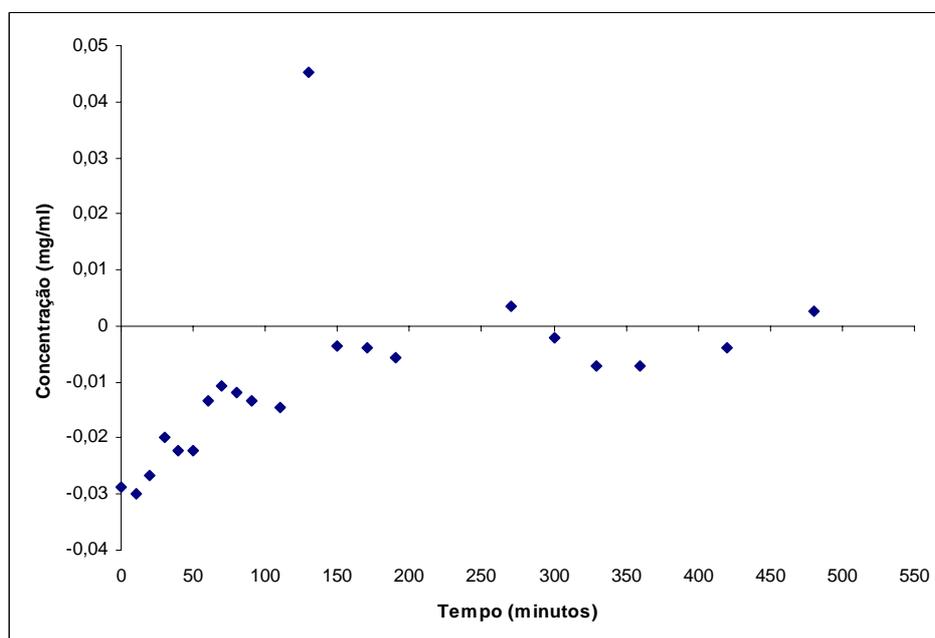


Figura AVIII.6: Valores da concentração da solução de insulina liberada ao longo de 8 horas para o gel 50%.

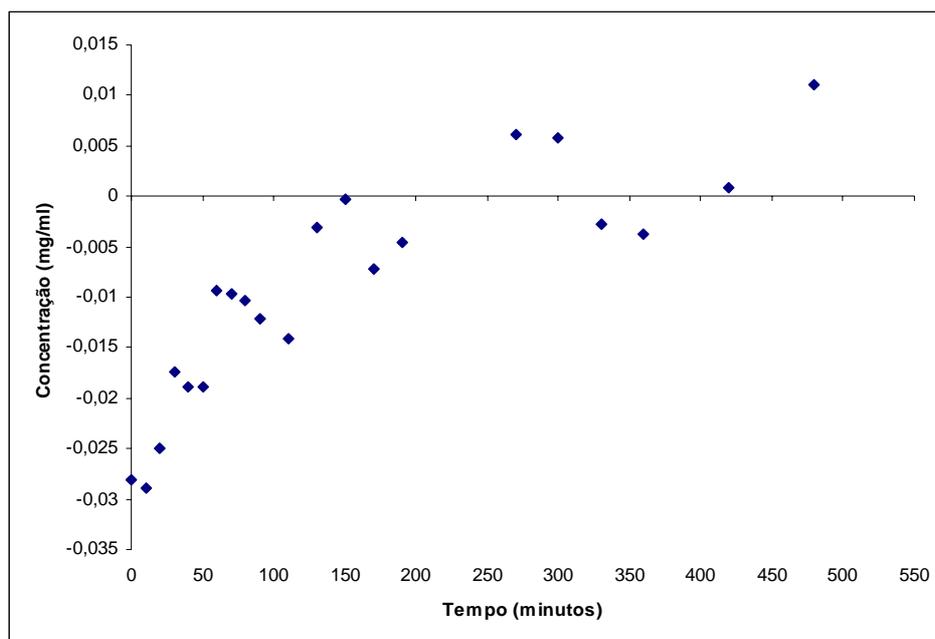


Figura AVIII.7: Valores da concentração da solução de insulina liberada ao longo de 8 horas para o gel 30%.

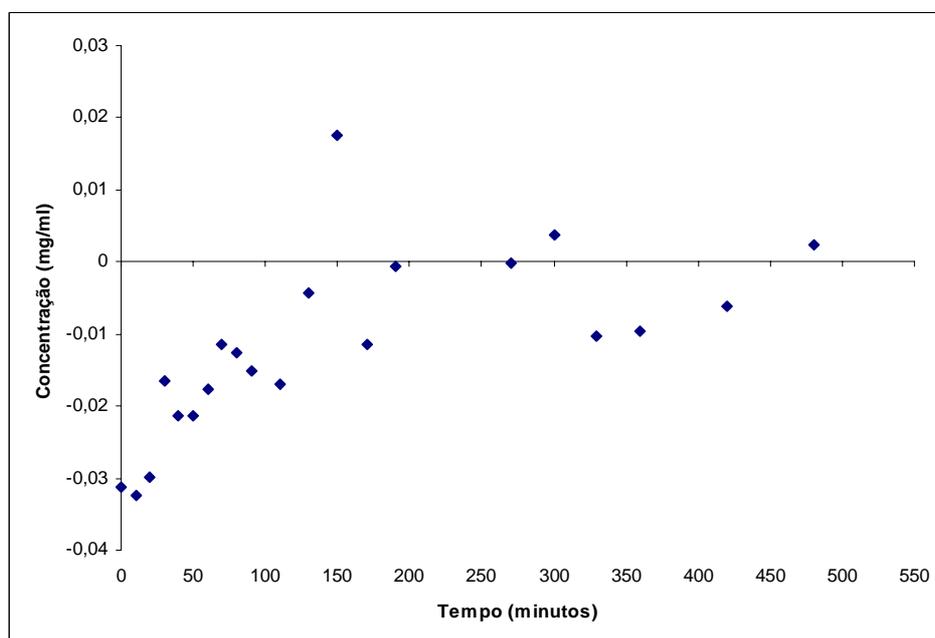


Figura AVIII.8: Valores da concentração da solução de insulina liberada ao longo de 8 horas para o gel 15%.

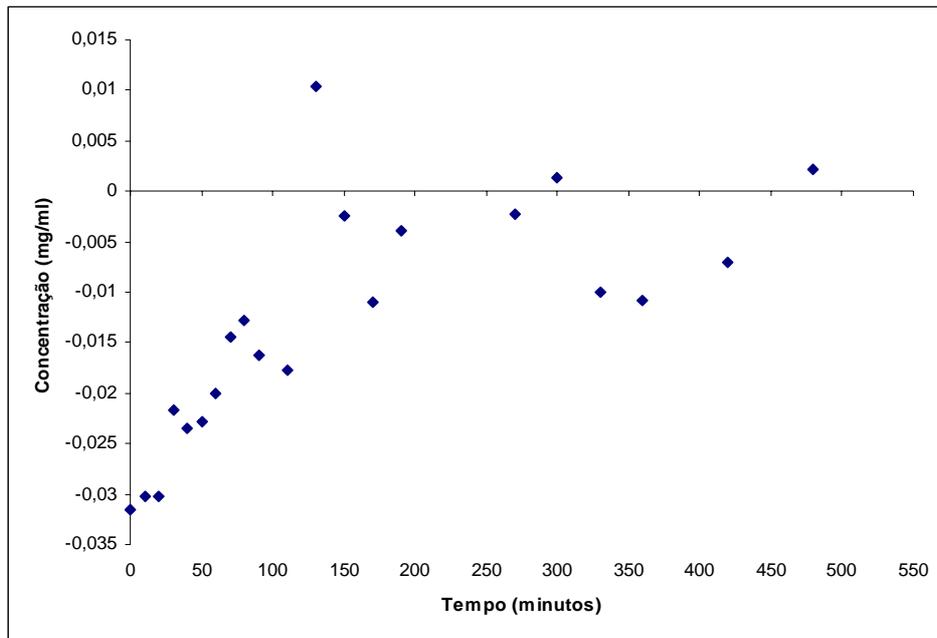


Figura AVIII.9: Valores da concentração da solução de insulina liberada ao longo de 8 horas para o gel 0%.