

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

**Curso de Pós-Graduação em Engenharia**

**Metalúrgica e de Minas**

**Dissertação de Mestrado**

**“SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO DO PERFIL DE LIBERAÇÃO**

***in vitro* DE HIDROGÉIS DO ÁLCOOL POLIVINÍLICO pH SENSITIVOS**

**PROCESSADOS POR MÉTODOS FÍSICO-QUÍMICOS”**

Autora: Carolina Mieko Sadahira

Orientador: Professor Herman Sander Mansur

Fevereiro/2007

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

**Curso de Pós-Graduação em Engenharia  
Metalúrgica e de Minas**

**Carolina Mieko Sadahira**

**“SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO DO PERFIL DE LIBERAÇÃO  
*in vitro* DE HIDROGÉIS DO ÁLCOOL POLIVINÍLICO pH SENSITIVOS  
PROCESSADOS POR MÉTODOS FÍSICO-QUÍMICOS”**

**Dissertação de Mestrado apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Engenharia  
Metalúrgica e de Minas da Universidade Federal de Minas Gerais**

**Área de concentração: Ciência e Engenharia de Materiais  
Orientador: Professor Herman Sander Mansur**

**Belo Horizonte  
Escola de Engenharia da UFMG  
2007**

## **AGRADECIMENTOS**

À Deus.

À minha mãe pelo incansável apoio, incentivo, coragem e carinho.

Ao meu marido Reinaldo Xisto pela amizade, compreensão, paciência e constante presença nos momentos difíceis.

Aos meus irmãos Gelson Hakuo, Mônica Akiko e João Nozomu.

Ao Prof. Herman Sander Mansur pela orientação, confiança e ensinamentos.

A Vallée S.A. que me disponibilizou e apoiou financeiramente.

Ao Dr. Américo Craveiro pela colaboração para a realização do projeto.

Ao Instituto Newton Paiva e, em especial, à Adriana do Nascimento.

À Dermet Agekem pela doação das amostras de Álcool Polivinílico.

À Embrarad pela irradiação das amostras dos hidrogéis.

Aos amigos do LTF , LEB e SIT (Vallée) que me auxiliaram no trabalho: Edson, Adão Roberto, Cecília, Patrícia, Larissa, Tanira, Bergson, Elbi, Igor, Alex, Samir, Gleicilane e Ivy.

Aos colegas do LASMAT e, em especial, à Magda, Fagner, Juliano, Alexandra, Agda, Lívio e Denise.

## SUMÁRIO

<b>LISTA DE FIGURAS</b> .....	<b>V</b>
<b>LISTA DE TABELAS</b> .....	<b>VIII</b>
<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>1</b>
<b>2. OBJETIVOS:</b> .....	<b>2</b>
2.1. OBJETIVOS GERAIS:.....	2
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS: .....	2
<b>3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b> .....	<b>3</b>
3.1. SÍNTESE E PROPRIEDADES DO PVA.....	3
3.2. PREPARAÇÃO DOS HIDROGÉIS.....	4
3.2.1. MODELO DE RETICULAÇÃO QUÍMICA COM GLUTARALDEÍDO (GA) .....	4
3.2.2. MODELO DE RETICULAÇÃO COM ÁCIDO CÍTRICO E RADIAÇÃO GAMA.....	5
3.3. APLICAÇÕES DE HIDROGÉIS NA LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS.....	9
3.4. CLASSIFICAÇÃO DOS HIDROGÉIS .....	12
3.5. ESTRUTURA DOS HIDROGÉIS.....	13
3.6. PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS DOS HIDROGÉIS.....	13
3.7. MECANISMOS DE INCHAMENTO .....	14
3.8. INCORPORAÇÃO DO FÁRMACO NOS HIDROGÉIS.....	15
3.9. MECANISMOS PARA A LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS .....	15
3.10. HIDROGÉIS pH SENSITIVOS .....	18
3.11. PROPRIEDADES DOS HIDROGÉIS pH SENSITIVOS.....	19
3.12. DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS .....	20
3.12.1. DOENÇA DE CROHN .....	20
3.12.2. RETOCOLITE ULCERATIVA .....	21
3.13. MESALAZINA.....	22
3.13.1. PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS.....	22
3.13.2. FARMACOCINÉTICA .....	22
3.13.3. MECANISMO DE AÇÃO.....	23
3.14. CARACTERIZAÇÃO DOS FILMES E HIDROGÉIS DE PVA.....	23
3.14.1. ESPECTROMETRIA NO ULTRAVIOLETA.....	23
3.14.2. ESPECTROMETRIA NO INFRAVERMELHO POR TRANSFORMADA DE FOURIER - FTIR.....	24
<b>4. METODOLOGIA</b> .....	<b>27</b>
4.1. FLUXOGRAMA .....	27

4.2. PREPARO DA SOLUÇÃO AQUOSA DE PVA.....	28
4.3. SÍNTESE DO FILME DE PVA .....	29
4.3.1. RETICULAÇÃO COM GLUTARALDEÍDO (GA).....	29
4.3.2. RETICULAÇÃO COM ÁCIDO CÍTRICO E RADIAÇÃO GAMA .....	29
4.4. CARACTERIZAÇÃO DO PVA E DOS HIDROGÉIS DERIVADOS DO PVA .....	30
4.4.1. DETERMINAÇÃO DA VISCOSIDADE DA SOLUÇÃO AQUOSA DE PVA.....	30
4.4.2. ESPECTROMETRIA NO ULTRAVIOLETA:.....	30
4.4.3. ESPECTROSCOPIA NO INFRAVERMELHO COM TRANSFORMADA DE FOURIER (FTIR).....	31
4.5. TESTE DE INCHAMENTO .....	31
4.6. CARACTERIZAÇÃO E INCORPORAÇÃO DO FÁRMACO .....	32
4.6.1. ESPECTROSCOPIA NO INFRAVERMELHO COM TRANSFORMADA DE FOURIER (FTIR).....	32
4.6.2. PREPARO DA SOLUÇÃO DO FÁRMACO .....	33
4.6.3. INCORPORAÇÃO DO FÁRMACO NO HIDROGEL DE PVA RETICULADO COM GA.....	33
4.7. TESTE DE LIBERAÇÃO <i>in vitro</i> .....	33
4.7.1. PADRONIZAÇÃO DO MÉTODO DE ANÁLISE DA MESALAZINA POR ESPECTROSCOPIA ULTRAVIOLETA.....	33
4.7.2. HIDROGEL DE PVA RETICULADO COM GA E MESALAZINA .....	34
4.7.3. PVA SEM O AGENTE RETICULANTE COM A MESALAZINA.....	34
<b>5. RESULTADOS E DISCUSSÕES .....</b>	<b>35</b>
5.1. ASPECTOS VISUAIS DOS FILMES DE PVA E HIDROGÉIS DERIVADOS DE PVA RETICULADOS.....	35
5.2. CARACTERIZAÇÃO DO PVA E DOS HIDROGÉIS DERIVADOS DO PVA .....	37
5.2.1. VISCOSIDADE DA SOLUÇÃO AQUOSA DE PVA.....	37
5.2.2. ESPECTROMETRIA NO ULTRAVIOLETA.....	39
5.3. ESPECTROSCOPIA NO INFRAVERMELHO COM TRANSFORMADA DE FOURIER (FTIR).....	41
5.3.1. FILMES DE PVA .....	41
5.3.2. HIDROGEL DE PVA RETICULADO COM GLUTARALDEÍDO (GA).....	45
5.3.3. PVA SUBMETIDO A RADIAÇÃO GAMA.....	52
5.3.4. PVA RETICULADO COM ÁCIDO CÍTRICO SUBMETIDO A RADIAÇÃO GAMA .....	54
5.4. INCHAMENTO .....	58

5.4.1. PVA E PVA RETICULADO COM GA.....	58
5.4.2. PVA IRRADIADO E PVA RETICULADO COM ÁCIDO CÍTRICO E RADIAÇÃO GAMA .....	60
5.5. CARACTERIZAÇÃO DA MESALAZINA .....	65
5.6. LIBERAÇÃO <i>IN VITRO</i> .....	66
5.6.1. PADRONIZAÇÃO DO MÉTODO DE ANÁLISE DA MESALAZINA POR ESPECTROSCOPIA ULTRAVIOLETA.....	66
5.6.2. PERFIL DE LIBERAÇÃO <i>IN VITRO</i> .....	69
<b>6. CONCLUSÕES.....</b>	<b>71</b>
<b>7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>72</b>

## LISTA DE FIGURAS

Figura 3.1 Reação do PVA e GA catalisada por ácido. ....	5
Figura 3.2 Reação do PVA com Ácido cítrico e radiação gama.....	9
Figura 3.3 Perfis típicos da concentração do fármaco na corrente sanguínea em função do tempo. (a) administração convencional com múltiplas doses e (b) liberação controlada. ....	10
Figura 3.4 Estímulo ao inchamento.....	12
Figura 3.5 - Representação esquemática dos passos envolvidos na reticulação e incorporação da droga no hidrogel.....	15
Figura 3.6 Liberação do fármaco de um sistema reservatório (a) e matricial (b).....	16
Figura 3.7 Liberação do fármaco do sistema osmoticamente controlado. ....	17
Figura 3.8 Degradação do polímero (a) erosão superficial, (b) erosão volumétrica. ....	17
Figura 3.9 Inchamento do hidrogel pH sensível (a) aniônico e (b) catiônico .....	19
Figura 3.10 Anatomia do trato gastrointestinal humano.....	21
Figura 3.11 Estrutura química da mesalazina.....	22
Figura 3.12 Transições eletrônicas do PVA totalmente e parcialmente hidrolisado. ....	24
Figura 5.2 Relação do Grau de Hidrólise e Viscosidade para os PVA's .....	38
Figura 5.3 Relação da Massa Molar e Viscosidade para os PVA's.....	39
Figura 5.4 Espectros no ultravioleta do PVA 87-31 e do PVA 98-31 .....	40
Figura 5.5 Espectros no ultravioleta do PVA 87-85, PVA 96-85 e do PVA 98-85 .....	40
Figura 5.6 Espectro na região do infravermelho para o PVA (PVA 87-85).....	42
Figura 5.7 Espectro na região do infravermelho para o PVA (PVA 96-85).....	42
Figura 5.8 Espectro na região do infravermelho para o PVA (PVA 98-85).....	43
Figura 5.9 Espectro na região do infravermelho para PVA com diferentes graus de hidrólise: (a) PVA-88-85, (b) PVA-96-85, (c) PVA-98-85 .....	43
Figura 5.10 Relação do Grau de Hidrólise e o conteúdo de Grupos Acetatos do PVA	44
Figura 5.11 - Relação do Grau de Hidrólise e a Cristalinidade do PVA .....	45
Figura 5.12 - Espectro na região do infravermelho para o PVA reticulado com GA (PVA/GA/ 87/85) .....	47
Figura 5.13 Espectro na região do infravermelho para o PVA reticulado com GA (PVA/GA/ 96/85) .....	47
Figura 5.14 Espectro na região do infravermelho para o PVA reticulado com GA (PVA/GA/ 98/85) .....	48

Figura 5.15 Modo vibracional esquemático e frequências das bandas do PVA e do PVA reticulado com GA: (a) PVA 98-85, (b) PVA/GA/98/85 .....	49
Figura 5.16 Espectro no infravermelho para PVA reticulado com GA (PVA/GA/98/85): (a) 100 PVA (p/p), (b) 100 PVA:12,5 GA (p/p), (c) 100 PVA:25 GA (p/p), (d) 100 PVA:37,5 GA (p/p) .....	50
Figura 5.17 Razão [PVA]/[GA] (p/p) associado com os grupos hidroxilas ( $A_{3300\text{ cm}^{-1}} / A_{1450\text{ cm}^{-1}}$ ).....	51
Figura 5.18 Razão [PVA]/[GA] (p/p) associado com pontes acetais ( $A_{1710\text{ cm}^{-1}} / A_{1450\text{ cm}^{-1}}$ ).....	51
Figura 5.19 Espectros na região do infravermelho ( $4000\text{ cm}^{-1}$ a $650\text{ cm}^{-1}$ ): (a) PVA, (b) PVA/RAD 5 kGy, (c) PVA/RAD 10kGy, (d) PVA/RAD 15kGy, (e) PVA/RAD 20kGy, (f) PVA/RAD 25kGy.....	52
Figura 5.20 Espectros na região do infravermelho ( $1900\text{ cm}^{-1}$ a $1500\text{ cm}^{-1}$ ): (a) PVA; (b) PVA/RAD 5kGy; (c) PVA PVA/RAD 10kGy; (d) PVA/RAD 15kGy; (e) PVA/RAD 20kGy e (f) PVA/RAD 25kGy.....	53
Figura 5.21 Espectros na região do infravermelho ( $1250\text{ cm}^{-1}$ a $650\text{ cm}^{-1}$ ): (a) PVA; (b) PVA/RAD 5kGy; (c) PVA/RAD 10kGy; (d) PVA/RAD 15kGy; (e) PVA/RAD 20kGy e (f) PVA/RAD 25kGy.....	53
Figura 5.23: Espectros na região do infravermelho ( $1900\text{ cm}^{-1}$ a $1500\text{ cm}^{-1}$ ): (a) PVA, (b) PVA/Ac/RAD 5kGy; (c) PVA/Ac/RAD 10kGy; (d) PVA/Ac/RAD 15kGy; (e) PVA/Ac/RAD 20 kGy; (f) PVA/Ac/RAD 20 kGy .....	55
Figura 5.24 Comparação da cristalinidade para o filme PVA e para os hidrogéis de PVA.....	56
Figura 5.25 Comparação dos grupos carbonilas para o filme PVA e para os hidrogéis de PVA.....	57
Figura 5.26 Comparação dos grupos hidroxila para o filme PVA e para os hidrogéis de PVA.....	57
Figura 5.27 Perfil de inchamento do PVA 98-85.....	58
Figura 5.28 Perfil de inchamento do PVA/GA/98/85 razão 100:25 (p/p). .....	59
Figura 5.29 Inchamento do PVA 98-85 e PVA/GA/98/85 100:25 (p/p) em 60 minutos.....	59
Figura 5.30 Perfil de inchamento para o PVA irradiado .....	60
Figura 5.31 Perfil de inchamento, após 120 minutos, para hidrogéis de PVA submetidos a diferentes doses de radiação. ....	61
Figura 5.32 Perfil de inchamento para o PVA irradiado com ácido cítrico (4% p/V).....	62



Figura 5.33 Perfil de inchamento para PVA irradiado com ácido cítrico (4% p/V) após 120 minutos de inchamento. ....	62
Figura 5.34 Perfil de inchamento para PVA irradiado com ácido cítrico (4% p/V). ....	63
Figura 5.35 Comparativo de inchamento do PVA não irradiado PVA irradiado com ácido cítrico (4% p/V), após 120 minutos de inchamento. ....	64
Figura 5.36 Comparativo de inchamento do PVA irradiado e PVA irradiado com ácido cítrico (4% p/V), após 120 minutos de inchamento. ....	65
Figura 5.38 Espectro da solução de mesalazina diluída (0,0125 mg/mL) em solução tampão fosfato em diferentes pH's. ....	67
Figura 5.39 Representação gráfica da curva de mesalazina por espectroscopia no UV em tampão fosfato pH 3,0. ....	68
Figura 5.40 Representação gráfica da curva de mesalazina por espectroscopia no UV em tampão fosfato pH 6,0. ....	68
Figura 5.41 Representação gráfica da curva de mesalazina por espectroscopia no UV em tampão fosfato pH 9,0. ....	69
Figura 5.42 Teste de liberação in vitro para PVA reticulado com GA e incorporado com mesalazina em diferentes pH's. ....	70

**LISTA DE TABELAS**

Tabela 3.1 Vantagens e desvantagens da utilização de sistema de liberação controlada de fármacos.....	11
Tabela 3.2 Monômeros utilizados na síntese de hidrogéis pH sensitivos .....	18
Tabela 3.3 pH do tratogastrointestinal.....	20
Tabela 3.4 Dados de absorção no UV do PVA.....	24
Tabela 3.5 Modos vibracionais com número de onda correspondente para o PVA .....	25
Tabela 3.7 Modos vibracionais com número de onda correspondente para os subprodutos de degradação do PVA.....	25
Tabela 3.8 Modos vibracionais com número de onda correspondente para a mesalazina.....	26
Tabela 4.1 – Propriedades dos PVAs utilizados neste estudo.....	28
Tabela 5.1 – Resultados de viscosidade dos diferentes tipos de PVAs.....	38
Tabela 5.2 Modos vibracionais com o número de onda correspondente do PVA .....	41
Tabela 5.3 Modos vibracionais com número de onda correspondente para o hidrogel de PVA com glutaraldeído.....	46
Tabela 5.4 Modos vibracionais com número de onda correspondente para o PVA e para o hidrogel de PVA com glutaraldeído .....	48
Tabela 5.5 Percentual de liberação da mesalazina incorporado no PVA não reticulado, após 2 horas de ensaio in vitro.....	69

**ABREVIATURAS**

$\xi$	Tamanho do poro da rede
$\delta$	Desdobramento
$\nu$	Estiramento
$\nu_{2,s}$	Fração volumétrica no inchamento
5-ASA	Ácido 5-aminosalicílico
AC	Ácido cítrico
Ac-5-ASA	Ácido 5-aminosalicílico acetilado
$c_i$	Concentração da espécie i
DC	Doença de Crohn
DII	Doenças inflamatórias intestinais
$D_{ip}$	Coeficiente de difusão das espécies, i, na matriz polimérica
FTIR	Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier
GA	Glutaraldeído
GH	Grau de hidrólise
HETE	Ácido hidroxieicosatetranoico
HLA.	Antígeno leucocitário humano
IL-1	Interleucina-1
$j_i$	Fluxo de massa da espécies i
LTB4	Leucotrienos B4
$M_c$	Massa molar média entre ligações cruzadas
Mw	Molecular weight
NAT	N-acetil-transferase
NF- $\kappa$ B	Fator nuclear $\kappa$ B
PVA	Álcool polivinílico
PVAc	Acetato polivinílico
RU	Retocolite ulcerativa inespecífica
TGI	Trato gastrointestinal
TNF	Fator de necrose tumoral
UA	Unidade arbitrária
UV	Espectroscopia no Ultravioleta

## RESUMO

Neste trabalho obteve-se hidrogéis do álcool polivinílico (PVA) processados por método químico e radiação gama, com o objetivo de avaliar o comportamento pH sensitivo do sistema assim como a aplicação em liberação vetorizada de fármacos no trato gastrointestinal do Homem. A propriedade reológica das soluções de PVA com diferentes graus de hidrólise e massas molares foi avaliada assim como sua estrutura química, através da espectroscopia no infravermelho e ultravioleta. A reticulação foi feita com glutaraldeído e ácido cítrico/radiação gama. Os hidrogéis foram avaliados quanto à efetividade das ligações cruzadas pela presença de grupos químicos característicos no espectro do infravermelho, após reticulação. Adicionalmente, a partir dos espectros do infravermelho obtidos, o perfil de cristalinidade do PVA e hidrogéis derivados foi estudado. O comportamento pH sensitivo e a utilização potencial na aplicação vetorizada de fármacos foram avaliados pelos testes de inchamento e liberação *in vitro*, em diferentes pHs. O fármaco, mesalazina, foi incorporado durante o processo de reticulação do PVA com o glutaraldeído. Os resultados demonstraram que o aumento da viscosidade está relacionado com o grau de hidrólise e massa molar do polímero. Os testes de inchamento demonstraram que os hidrogéis de PVA apresentaram comportamentos diferentes quando submetidos a diferentes pHs, sendo maior para o pH 6 e menor para pH 3. Para o perfil de liberação *in vitro* da mesalazina, nos diferentes pHs, verificou-se o efeito burst nas primeiras duas horas e uma liberação mais lenta até o final do ensaio. A maior percentagem de liberação do fármaco no hidrogel de PVA com glutaraldeído foi alcançada para a formulação submetida ao pH 6 e a menor em pH 3. Como esperado, a liberação da mesalazina incorporado ao PVA não reticulado foi superior quando comparado ao resultado obtido no hidrogel de PVA com glutaraldeído, sugerindo que o sistema estudado apresenta potencial para utilização em sistema de liberação vetorizada de fármacos.

Palavras-chaves: PVA; hidrogel; pH sensitivo; reticulação química; radiação gama.

## ABSTRACT

In this study hydrogels of poly(vinyl alcohol) (PVA) processed by chemical method and gamma radiation were obtained in order to evaluate the pH responsive behaviour of those systems as well the utilization for the targeted drug delivery in the gastrointestinal tract of Human. The rheological properties of PVA solutions with different hydrolysis degree and weight mass were evaluated as well your chemical structure through infrared and ultraviolet spectroscopy. The crosslinking was made with glutaraldehyde and citric acid/gamma radiation. The hydrogels were analyzed on the effectiveness of the crosslink bounds by the presence of characteristics chemicals groups in the infrared spectra, after crosslinking. In addition based on the infrared spectrum obtained the degree of cristallinity was studied. The pH-responsive behavior and the potential utilization on the targeted drug delivery were measured by the swelling and *in vitro* test, in different pH's. The active ingredient, mesalazine, was loaded during the crosslinking process of PVA and glutaraldehyde. The results showed that the increase of viscosity is related with the hydrolysis degree and the weight mass of the polymer. Furthermore the swelling tests demonstrated that the PVA hydrogels processed showed different behaviors when submitted in different pH's, meaning that pH 6 was higher than pH 3. The *in vitro* release profile showed, in tested pH's, a burst effect in the first two hours and a slower release afterwards. In the PVA hydrogel crosslinked with GA, the higher release of mesalazine was obtained in pH 6 and the lowest in pH 3. As expected the release of mesalazine loaded into the PVA not crosslinked was superior when compared with the results obtained in the PVA hydrogels crosslinked with GA. This suggests that the proposal hydrogel could be used as a potential drug target delivery system.

Key-words: PVA; hydrogel; pH responsive; chemical cross-linking; gamma radiation.

## 1. INTRODUÇÃO

Em paralelo ao desenvolvimento de novos e mais potentes fármacos pela indústria farmacêutica, significantes avanços em liberação controlada de fármacos têm sido realizados nos últimos 30 anos, possibilitando uma série de vantagens sobre os métodos clássicos de liberação: (1) manutenção contínua dos níveis dos fármacos em uma faixa terapêutica desejável, (2) redução dos efeitos colaterais devido à liberação vetorizada para um tipo particular de tecido ou célula, (3) potencial redução da dosagem do fármaco e do número de administrações do medicamento e (4) maior comprometimento do paciente ao tratamento (LANGER, 1998; BRAZEL, 1999).

Dentre as áreas da pesquisa, grandes esforços estão sendo realizados em sistemas de liberação vetorizada no cólon (KOPECEK, 1992; VANDAMME, 2002; YANG, 2002; BAJPAI, 2006). A necessidade é justificada não somente para as doenças inflamatórias intestinais (DI) que compreendem, principalmente, a doença de Crohn (DC) e retocolite ulcerativa inespecífica (RU), onde são necessárias altas concentrações do fármaco no local de ação, mas também para a liberação sistêmica de fármacos tais como proteínas e peptídeos, que normalmente são degradados e/ou pouco absorvidos no estômago (AURORA, 2006; YANG, 2002).

Os hidrogéis têm atraído bastante atenção para aplicação em sistemas de liberação de fármacos e, em especial, os hidrogéis estímulo-sensitivos, uma vez que eles podem perceber alterações do meio e induzir alterações em sua estrutura (com alteração no inchamento), resultando na liberação do fármaco incorporado à matriz do hidrogel (RUIZ, 2001; MIYATA, 2001; GUPTA, 2002; PEPPAS, 2002a ).

Neste contexto, o objetivo deste trabalho foi desenvolver um hidrogel pH sensível pelo método químico e radiação gama, a partir do Álcool Polivinílico, com o intuito de avaliar a potencialidade deste sistema como liberação alvo específico no cólon, quando submetido a diferentes pHs, simulando o pH do estômago e do intestino.

## 2. OBJETIVOS:

### 2.1. OBJETIVOS GERAIS:

O objetivo geral do presente trabalho é estudar a viabilidade da utilização do hidrogel de PVA, processado por métodos físico-químicos, como sistema adequado para incorporação e liberação controlada de fármaco no sistema gastrointestinal do homem, quando submetido a diferentes pH's.

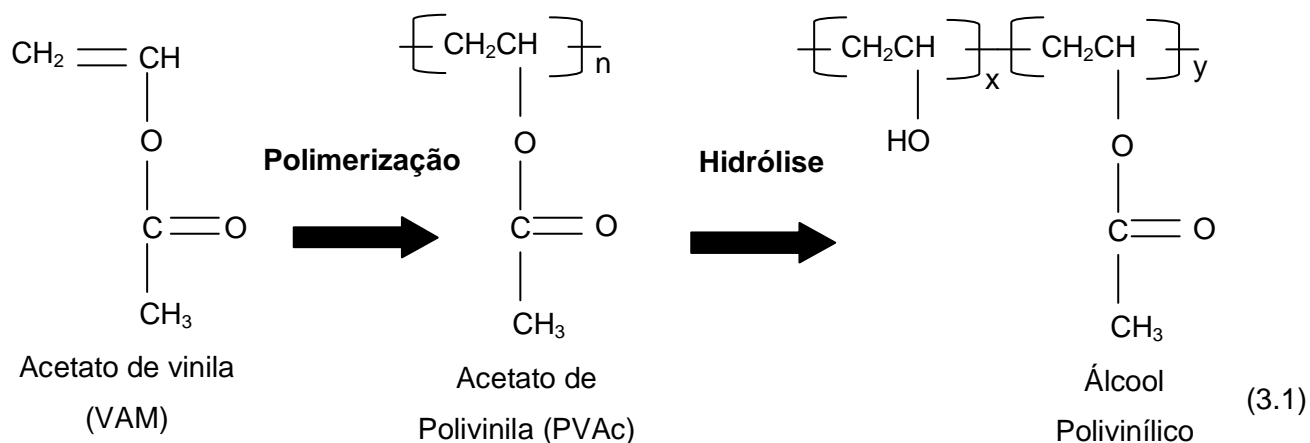
### 2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Síntese e caracterização do hidrogel utilizando o álcool polivinílico (PVA) com diferentes graus de hidrólise através de reticulação química com glutaraldeído (GA) e reticulação física (radiação gama) com o ácido cítrico (AC).
- Incorporação, avaliação do comportamento de inchamento assim como da liberação *in vitro* do fármaco mesalazina, em diferentes pH's, utilizando a potenciometria, espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) e espectroscopia no ultravioleta (UV).

### 3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

#### 3.1. SÍNTESE E PROPRIEDADES DO PVA

O álcool polivinílico (PVA) apresenta uma estrutura química relativamente simples com grupos hidroxilas laterais. O monômero, álcool vinílico, não existe em uma forma estável rearranjando para o seu tautômero, acetaldeído. Portanto, o PVA é produzido pela polimerização do acetato vinílico para acetato polivinílico (PVAc), seguido pela hidrólise do PVAc para PVA conforme equação 3.1. A reação de hidrólise não é completa resultando em polímeros com certos graus de hidrólise dependendo da extensão da reação. Na essência, PVA é sempre um copolímero de PVA e PVAc (PEPPAS, 2000).



O PVA é um dos polímeros mais utilizados devido a sua excelente propriedade mecânica. Também é biodegradável sob determinadas condições. PVA comercial é uma mistura de estruturas estereoquímicas diferentes (isotático, sindiotático e atático). Sua estereoquímica e propriedades físico-químicas são altamente dependentes dos métodos de preparação. A solubilidade do PVA em água depende do grau de hidrólise e polimerização. Usualmente, PVA com grau de hidrólise de 98,5% ou maior pode ser dissolvido em água a 70°C, que é a prática mais comum no preparo desta solução (WANG, *et al.*, 2004).



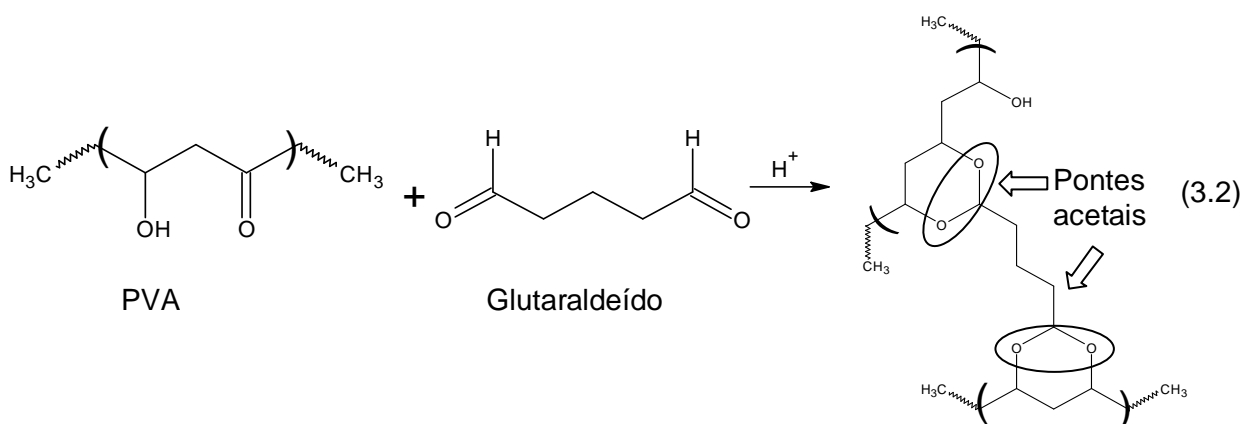
### 3.2. PREPARAÇÃO DOS HIDROGÉIS

A preparação dos hidrogéis envolve a formação de ligações cruzadas de polímeros lineares ou polimerização simultânea de monômeros monofuncionais e formação de ligações cruzadas com monômeros polifuncionais. Polímeros naturais, semi-sintéticos ou sintéticos podem ser usados para a síntese dos hidrogéis. Usualmente, utilizam-se polímeros com grupos laterais tais como hidroxila, amina, amida, éter, carboxila e sulfonato (GUPTA, *et al.*, (2002).

Existem diferentes métodos químicos e físicos que podem ser utilizados para a formação das ligações cruzadas nos hidrogéis. No método químico, as ligações covalentes estão presentes nas cadeias dos polímeros. Entretanto, os agentes utilizados são geralmente tóxicos e precisam ser removidos do gel antes da aplicação. Tais efeitos adversos são eliminados quando são utilizados agentes físicos de ligação cruzada (HENNINK, *et al.*, 2001).

#### 3.2.1. MODELO DE RETICULAÇÃO QUÍMICA COM GLUTARALDEÍDO (GA)

PVA pode ser reticulado através de agentes de reticulação. Alguns destes agentes incluem: glutaraldeído, acetaldeído, formaldeído e outros monoaldeídos. Quando estes agentes são utilizados, em presença de ácido sulfúrico, ácido acético ou metanol, pontes acetais são formadas entre o grupo hidroxila do PVA e o glutaraldeído, conforme equação 3.2 (Mansur, 2006).



A figura 3.1 ilustra a formação das pontes acetais após a reticulação com glutaraldeído.

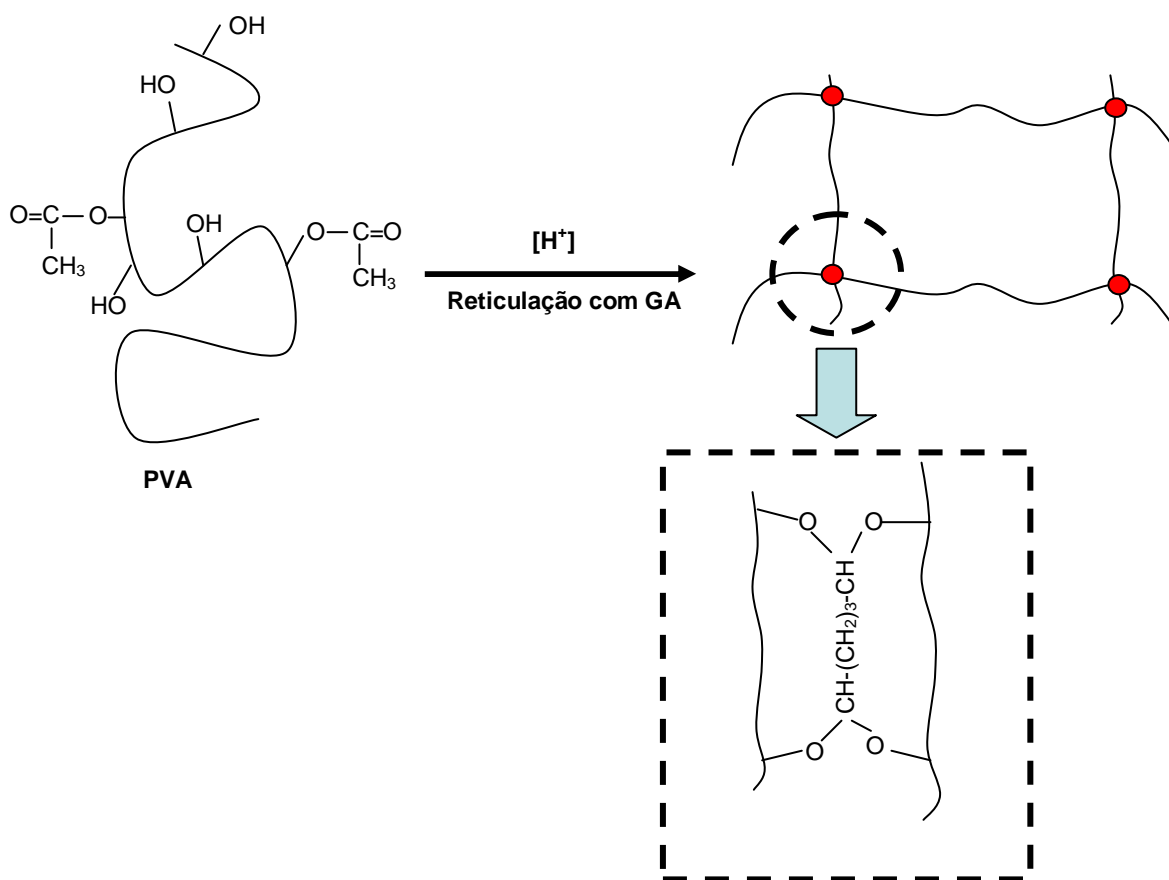


Figura 3.1 Reação do PVA e GA catalisada por ácido.

FONTE: Adaptação de MANSUR , *et al.*, 2005.

### 3.2.2. MODELO DE RETICULAÇÃO COM ÁCIDO CÍTRICO E RADIAÇÃO GAMA

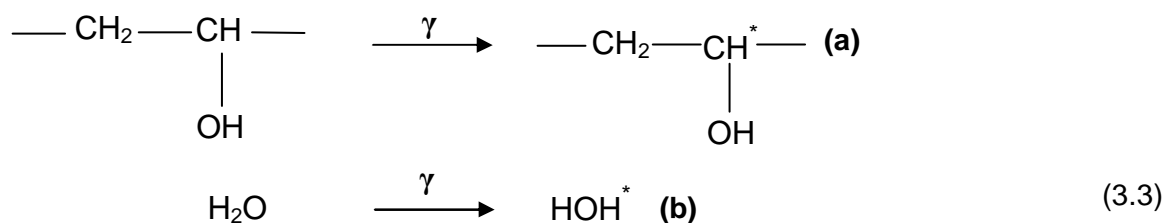
A formação de hidrogéis por meio da radiação ionizante pode ser explicada como um resultado da recombinação de macrorradicais. As vantagens deste método incluem:

- Ausência de agentes químicos para a iniciação e propagação das reações.
- Todo o processo, isto é, a formação do hidrogel e a esterilização ocorrem simultaneamente.
- As reações químicas de iniciação e terminação são alcançadas pela introdução ou remoção do material do irradiador.
- Propriedades físico-químicas requeridas para o produto podem ser alcançadas pelo ajuste da intensidade, tipo de radiação e tempo de radiação (dose).

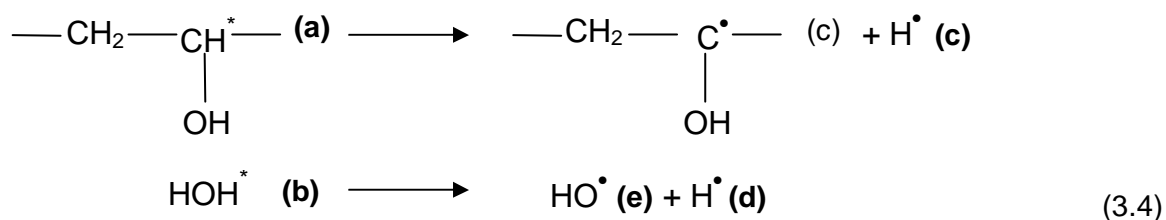
O mecanismo sugerido envolve as etapas de iniciação, propagação e terminação, conforme descrito nas equações de 3.3 a 3.9 (JABBARI, 2000; PEPPAS, 1986):

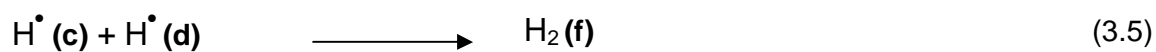
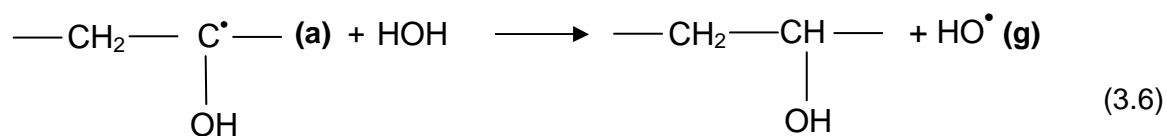
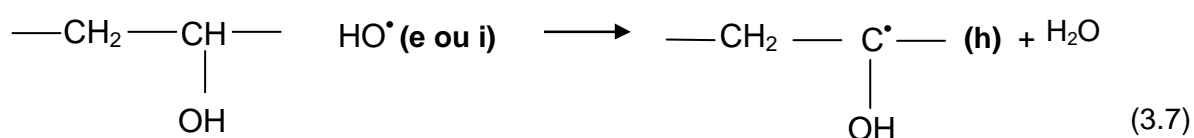
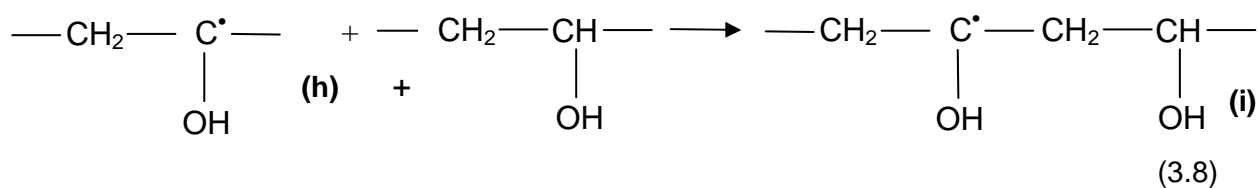
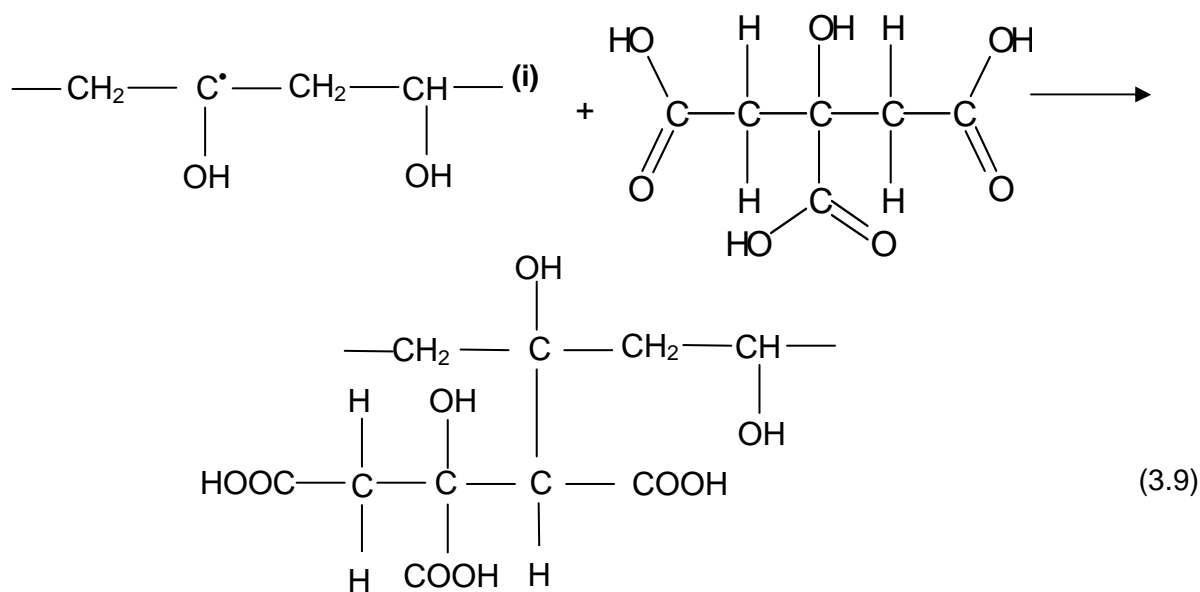
- Na equação (3.3), o polímero PVA e o solvente HOH absorvem a radiação gama resultando em estados ativados de PVA\* e HOH\*, respectivamente.
- Na equação (3.4), as ligações covalentes das moléculas PVA\* e HOH\* dissociam causando a formação de radicais livres. Se uma ligação C-H do polímero quebra então um radical PVA• e um radical, H•, são formados. A dissociação do estado ativado da molécula da água causa a formação do radical hidroxila, OH• e um radical hidrogênio, H•.
- Na equação (3.5) dois radicais hidrogênio podem recombinar causando a formação de gás hidrogênio.
- A equação (3.6) envolve a transferência dos radicais do polímero para as moléculas da água reduzindo a eficiência e a extensão da reticulação.
- A equação (3.7) envolve a transferência do radical da água para o polímero resultando em aumento na concentração dos radicais de PVA e aumento na taxa de reticulação.
- As equações (3.8) e (3.9) descrevem as reações de reticulação envolvendo o radical do polímero com outra molécula de PVA e a ligação subsequente de radicais de PVA com ácido cítrico.

#### Ativação



#### Formação de Radical Livre

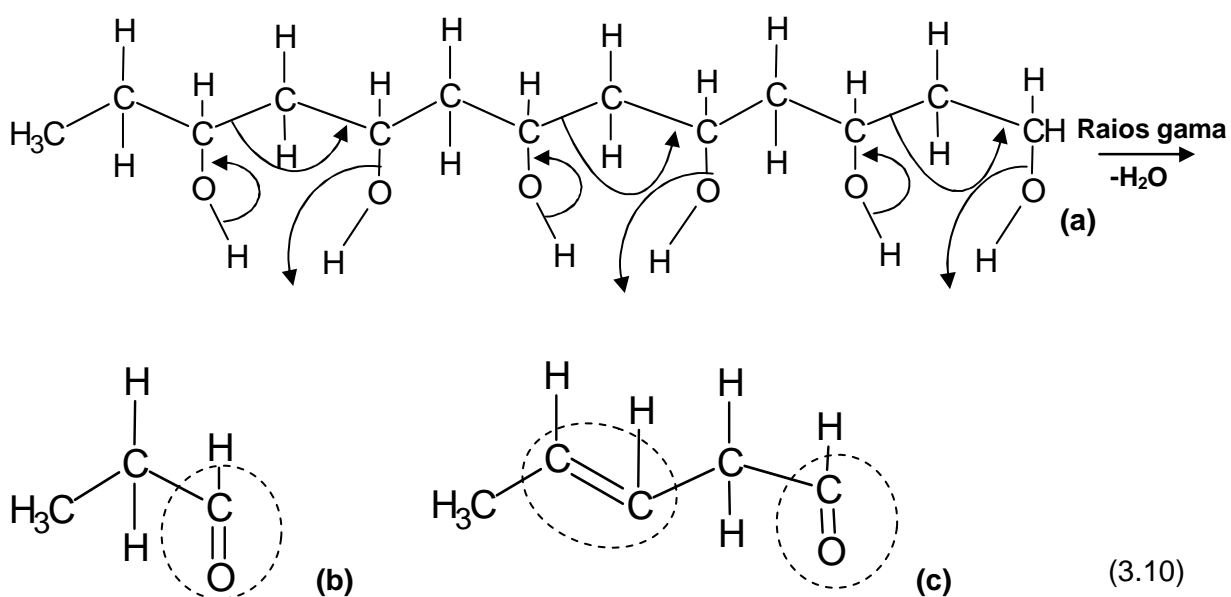


**Formação de Gás****Recombinação:****Transferência de Radical:****Reação de reticulação:****Reação de reticulação com ácido cítrico:**

Em solução aquosa do polímero, devido à alta absorção da radiação gama pelas moléculas de água, as reações de transferência dos radicais entre o polímero e os radicais hidroxila são predominantes, levando a formação de radicais do polímero e conseqüentemente ao aumento das reações de reticulação (JABBARI, 2000).

No entanto, a utilização da radiação gama para a reticulação de polímeros pode induzir a degradação da estrutura inicial pela ruptura e emissão de moléculas e fragmentos moleculares. A extensão desta mudança depende da composição do polímero e da dose da radiação ionizante. A possível interação da radiação gama com o PVA é apresentada na equação 3.10 (BHAT, 2005):

**Modelo proposto da reação de degradação do PVA:**



A alta energia da radiação afeta as ligações  $-H$  e  $-OH$  das moléculas de PVA resultando na quebra das ligações. Isto leva a formação de duplas ligações e grupos aldeídos assim como a cisão da cadeia principal.

A figura 3.2 mostra o modelo de reticulação do ácido cítrico e radiação gama:

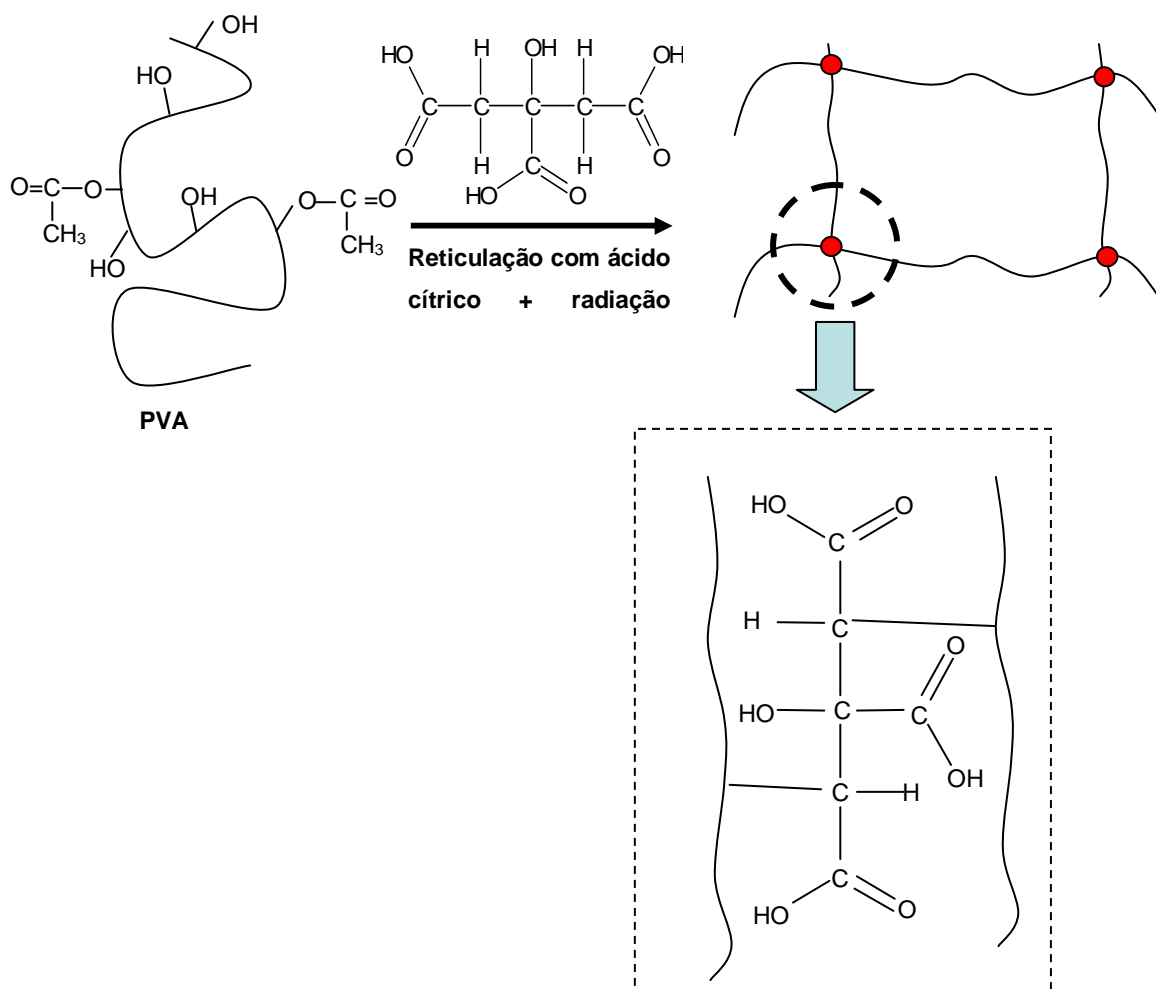


Figura 3.2 Reação do PVA com Ácido cítrico e radiação gama.

FONTE: Adaptação de JABBARI, 2000; PEPPAS, 1986

### 3.3. APLICAÇÕES DE HIDROGÉIS NA LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS

Por definição, o termo “sistema de liberação de fármacos” refere-se à tecnologia utilizada para otimizar a liberação de um fármaco, onde o princípio ativo deve ser liberado e/ou absorvido, melhorando a resposta terapêutica (ANSEL, et al., 1999).

Nos sistemas convencionais, a concentração do fármaco no sangue segue o perfil mostrado na figura 3.3a, em que a concentração do fármaco na corrente sanguínea apresenta um aumento, atinge um pico máximo e então declina. Os níveis plasmáticos são dependentes das doses administradas e cada fármaco possui uma faixa de ação terapêutica acima da qual ela é tóxica e abaixo da qual ela é ineficaz. Na liberação controlada busca-se o desenvolvimento de um sistema que mantenha a concentração do medicamento na corrente sanguínea dentro da faixa terapêutica, por um tempo prolongado, utilizando uma única dosagem, como descrito na figura 3.3b.

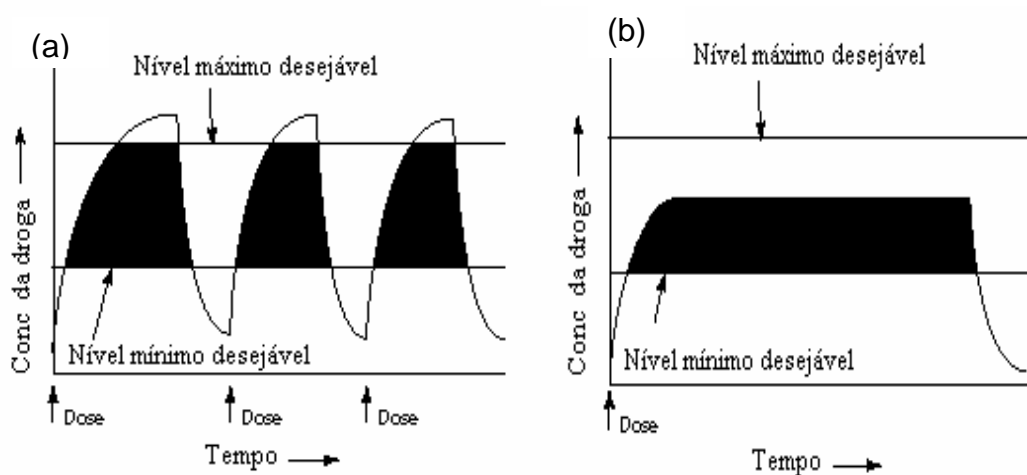


Figura 3.3 Perfis típicos da concentração do fármaco na corrente sanguínea em função do tempo. (a) administração convencional com múltiplas doses e (b) liberação controlada.

FONTE: PEPPAS, et al (1997).

A tabela 3.1 mostra as vantagens e desvantagens da utilização de sistemas de liberação controlada de fármacos.

Tabela 3.1 Vantagens e desvantagens da utilização de sistema de liberação controlada de fármacos.

VANTAGENS	DESvantagens
O nível da droga no plasma é continuamente mantido em uma faixa terapêutica adequada.	Toxicidade ou falta de biocompatibilidade do material polimérico utilizado.
Efeitos colaterais prejudiciais podem ser reduzidos e/ou eliminados.	Produção de subprodutos prejudiciais provenientes do polímero biodegradável.
Proteção dos fármacos com tempo de meia vida curta quanto à degradação.	Operações cirúrgicas para implantação em um local apropriado.
Maior comodidade para o paciente quanto à administração da droga.	Dor causada pela presença do implante.
Maior aderência do paciente ao tratamento.	Custo elevado de desenvolvimento do produto.
Maior seletividade do fármaco no local de ação.	Dificuldade na interrupção do tratamento em caso de intoxicação grave ou intolerância.

FONTE: LANGER, 1981

Hidrogéis têm sido propostos como sistema de liberação controlada para uma série de agentes bioativos, tais como contraceptivos, oftálmicos, antibióticos, fármacos antagonistas, antiarrítmicos, fármacos anticâncer, anticoagulantes, enzimas e anticorpos (RANADE, *et al.*, 2003).

Em adição às suas propriedades, as pesquisas atualmente estão sendo direcionadas para o desenvolvimento de hidrogéis que alteram suas estruturas e propriedades em resposta aos meios biológicos e fisiológicos, isto é, hidrogéis que podem exibir mudanças nas propriedades de inchamento devido ao pH externo, temperatura, força iônica ou radiação eletromagnética, conforme descrito na figura 3.4. Estes materiais são conhecidos como “materiais inteligentes” (GUPTA *et al.*, 2002).



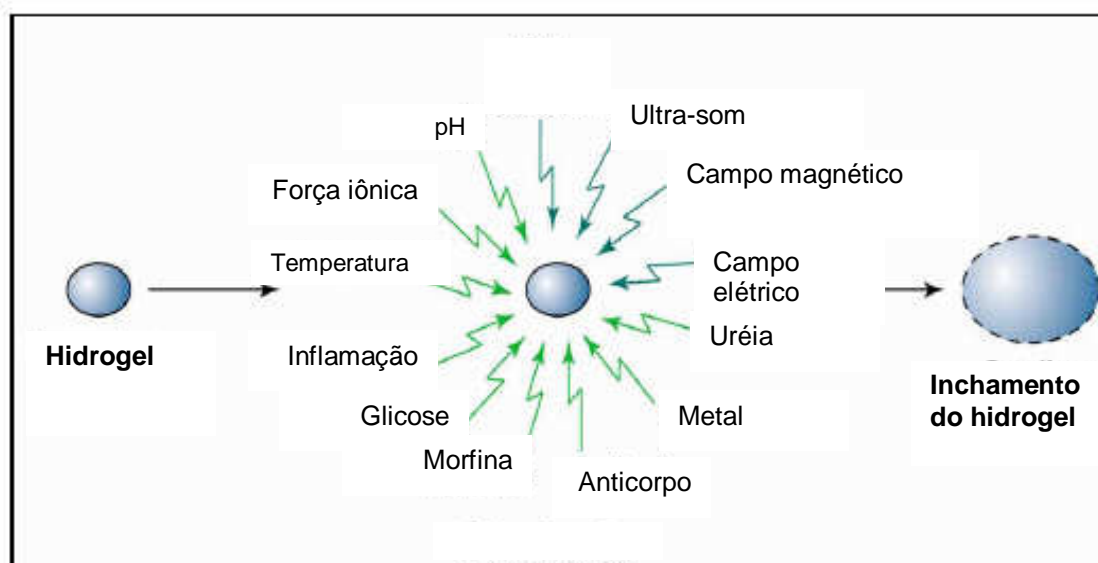


Figura 3.4 Estímulo ao inchamento

FONTE: GUPTA *et al* (2002).

Dentre os hidrogéis, os pH sensitivos, têm sido freqüentemente utilizados no desenvolvimento de sistemas de liberação de fármacos cólon-específicos. Além de proteger os fármacos da degradação enzimática no trato gastrointestinal, estes reduzem os efeitos colaterais da irritação gástrica (YANG, *et al.*, 2001).

Em relação à via oral, a liberação de fármacos no trato gastrointestinal é inquestionavelmente a mais popular via de liberação por causa da facilidade de administração de fármacos e sua grande área superficial para absorção sistêmica (PEPPAS, 2000).

### 3.4. CLASSIFICAÇÃO DOS HIDROGÉIS

Hidrogéis podem ser classificados como neutros ou iônicos baseados na natureza dos grupos laterais. Adicionalmente, eles podem ser redes homopolímeros ou copolímeros, baseados no método de preparação. Finalmente, eles podem ser classificados baseados na estrutura física como rede amorfa, semicristalina, estrutura ligação de hidrogênio, estrutura supermolecular e agregados hidrocoloidais (PEPPAS, *et al.*, 2000).

### 3.5. ESTRUTURA DOS HIDROGÉIS

Para avaliar a utilização dos hidrogéis como um sistema de liberação de fármacos é importante conhecer a estrutura e propriedades da rede polimérica. Os mais importantes parâmetros utilizados para caracterizar a estrutura da rede dos hidrogéis são a fração volumétrica no inchamento ( $v_{2,s}$ ), massa molar média entre ligações cruzadas ( $M_c$ ) e o tamanho do poro da rede ( $\xi$ ) (PEPPAS, 2000).

A fração volumétrica do polímero no estado de inchamento é uma medida da quantidade de líquido absorvido e retido pelo hidrogel. A massa molar entre duas ligações cruzadas consecutivas, que podem ser de natureza química ou física, é uma medida do grau de ligações cruzadas do polímero. A correlação da distância entre duas ligações cruzadas,  $\xi$ , fornece uma medida do espaço disponível entre cadeias macromoleculares disponíveis para a difusão da droga (PEPPAS, 2000).

Quanto ao tamanho dos poros os hidrogéis podem ser: (1) macroporoso (entre 50 nm a 1000 nm); (2) microporoso (entre 5 nm a 50 nm) e (3) não poroso (só existem a nível molecular) (PEPPAS, 2000). A distinção entre estes tipos de géis não é clara porque os poros raramente apresentam-se bem definidos, especialmente para géis não porosos.

### 3.6. PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS DOS HIDROGÉIS

A razão de ligações cruzadas é um dos fatores mais importantes que afetam o inchamento dos hidrogéis. É definido como a razão de mol do agente de reticulação para o número de mol das unidades de repetição do polímero. Quanto maior a razão de ligações cruzadas, maior quantidade de agente de reticulação é incorporada na estrutura do hidrogel, levando a uma estrutura mais rígida. Conseqüentemente, o inchamento será menor quando comparado com o mesmo hidrogel que apresenta menor razão de ligações cruzadas (PEPPAS, 2000).

A estrutura química dos polímeros pode também afetar a razão de inchamento dos hidrogéis. Aqueles contendo grupos hidrofílicos incham em maior grau quando comparado com aqueles contendo grupos hidrofóbicos, devido ao colapso destes na presença da água, minimizando a exposição destes na água (PEPPAS, 2000).

A cinética de inchamento pode ser classificada como controlada por difusão (Fickian), sendo matematicamente descrita pelas equações 3.11 e 3.12 e inchamento controlado por relaxamento (não Fickian). Quando a difusão da água para o interior do hidrogel ocorre mais rápido que o relaxamento das cadeias poliméricas, a cinética de inchamento é controlada por difusão (PEPPAS, 2000).

$$j_i = - D_{ip} \frac{dc_i}{dx} \quad (3.11)$$

$$\frac{\partial c_i}{\partial t} = D_{ip} \frac{\partial^2 c_i}{\partial x^2} \quad (3.12)$$

onde a concentração e fluxo de massa das espécies,  $i$ , são designados como  $c_i$  e  $j_i$ , respectivamente;  $D_{ip}$  é o coeficiente de difusão das espécies,  $i$ , na matriz polimérica, e  $x$  e  $t$  representam variáveis independentes de posição e tempo, respectivamente (PEPPAS, 2000). As propriedades mecânicas dos hidrogéis são muito importantes para a aplicação farmacêutica. Um sistema de liberação de fármacos deve manter sua integridade para proteger o agente terapêutico dos meios hostis até ser liberado do sistema (PEPPAS, 2000). Mudanças no grau de ligações cruzadas têm sido utilizadas para alcançar propriedades mecânicas desejáveis. Aumentando o grau de ligações cruzadas o hidrogel torna-se mais resistente. Entretanto, maior grau de ligações cruzadas resulta em uma estrutura frágil. Portanto, há um número ótimo de ligações cruzadas para a obtenção de hidrogel resistente e elástico. Copolimerização pode ser utilizada para alcançar as propriedades mecânicas desejáveis para os hidrogéis. (PEPPAS, 2000).

### 3.7. MECANISMOS DE INCHAMENTO

O processo de inchamento que envolve a penetração da água na matriz polimérica segue os seguintes passos:

- (1) Difusão das moléculas de água para o interior da rede polimérica;
- (2) Relaxamento das cadeias poliméricas com hidratação;
- (3) Expansão da rede polimérica para o meio aquoso.

### 3.8. INCORPORAÇÃO DO FÁRMACO NOS HIDROGÉIS

Existem basicamente dois métodos para incorporação de fármacos nos hidrogéis, sendo que no primeiro método o polímero é misturado com a droga e o agente reticulante, permitindo assim a polimerização e a captura da droga na matriz, conforme demonstrado na figura 3.5. No segundo método o hidrogel pré-formado é submetido ao inchamento com uma solução contendo o fármaco e em seguida submetido a secagem para obtenção do dispositivo. (KIM, 1992).

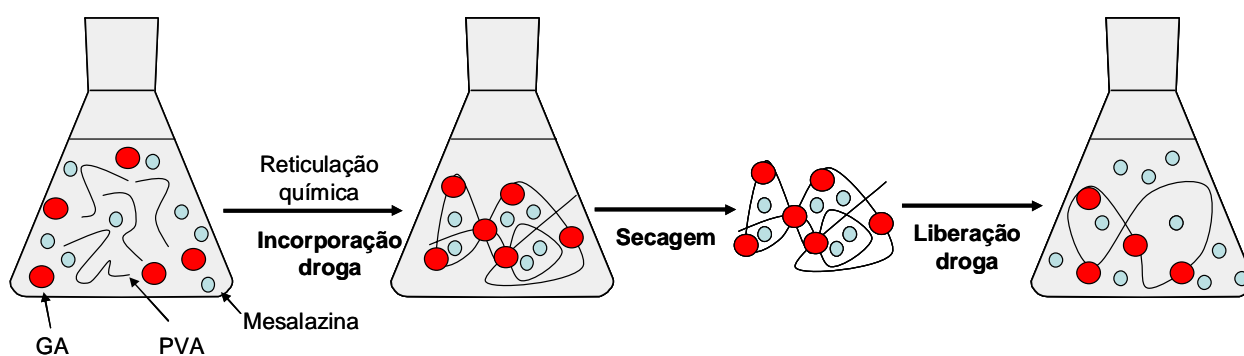


Figura 3.5 - Representação esquemática dos passos envolvidos na reticulação e incorporação da droga no hidrogel.

FONTE: GUPTA, *et al.*, (2002).

### 3.9. MECANISMOS PARA A LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS

Os mecanismos para a liberação controlada de fármacos envolvem: (1) difusão, (2) ativação do solvente e (3) reação química (GUTOWSKA, *et al.*, 1997).

- (1) Os sistemas controlados por difusão podem ser divididos em reservatório no qual o fármaco está presente no núcleo circundado por uma membrana polimérica e monolítico onde o fármaco é dissolvido ou disperso uniformemente através de uma matriz polimérica conforme ilustrado na figura 3.6 (GUTOWSKA, *et al.*, 1997).

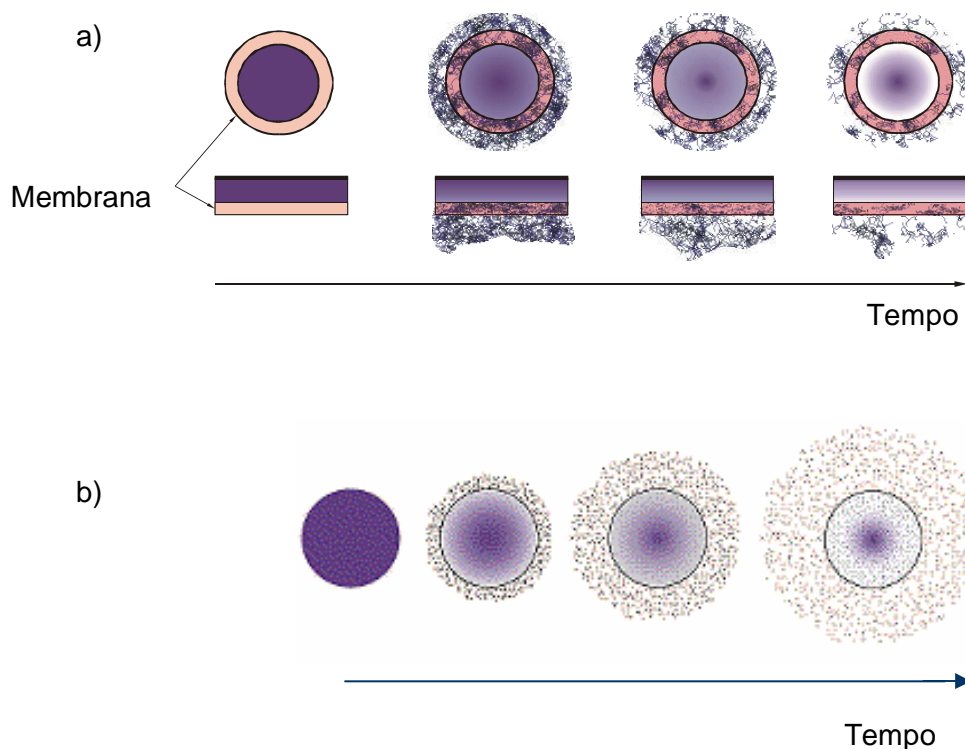


Figura 3.6 Liberação do fármaco de um sistema reservatório (a) e matricial (b)

FONTE: Adaptação de SIMÓ, et al., 2003; SWAMI, et al., 2004

- (2) O sistema de ativação do solvente pode ser feito osmoticamente ou por inchamento. A figura 3.7 mostra o mecanismo osmótico (para agentes solúveis em água) de uma membrana semipermeável com um orifício, circundando o centro osmótico do fármaco. Quando o sistema é introduzido em um meio aquoso, a água é absorvida com uma taxa controlada e um volume saturado de solução do fármaco é liberado (igual à quantidade de água absorvida). A taxa do fármaco liberado é constante dependendo do excesso do fármaco presente no centro osmótico (GUTOWSKA, *et al.*, 1997).

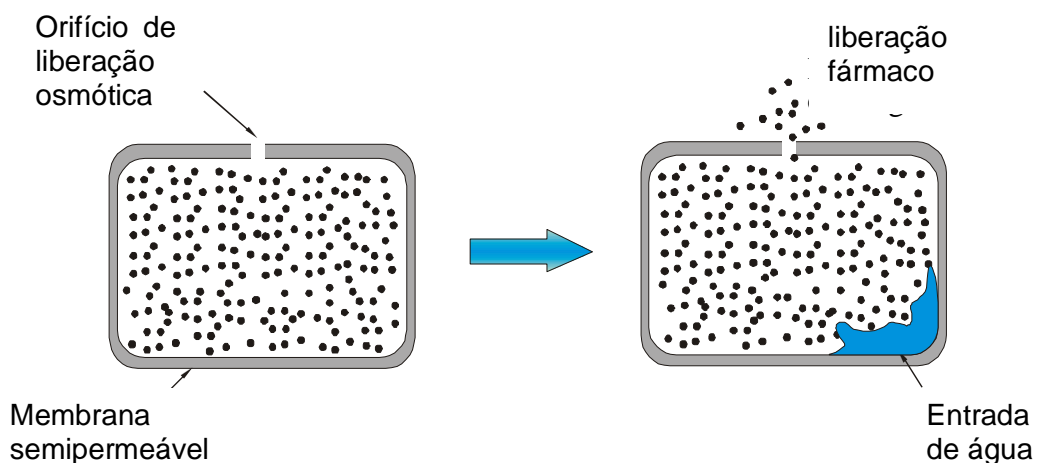


Figura 3.7 Liberação do fármaco do sistema osmoticamente controlado.

FONTE: Adaptação de SIMÓ, 2003.

- (3) Finalmente, sistemas controlados quimicamente podem liberar fármacos via degradação do polímero (erosão da superfície ou do volume da matriz) ou clivagem do fármaco de uma cadeia polimérica (GUTOWSKA, 1997). O mecanismo de degradação pode ser observado pela figura 3.8.

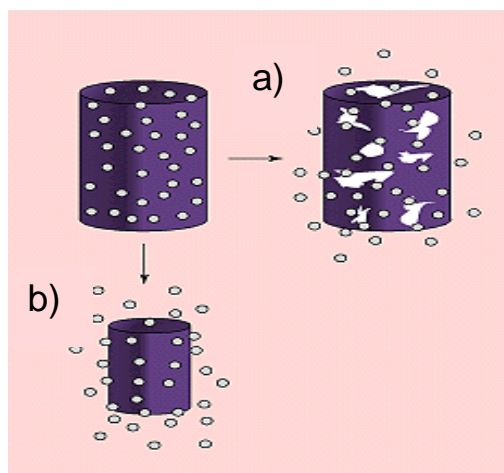


Figura 3.8 Degradação do polímero (a) erosão superficial, (b) erosão volumétrica.

FONTE: SWAMI, et al., 2004.

### 3.10. HIDROGÉIS PH SENSITIVOS

Os hidrogéis pH sensitivos contêm grupos laterais ácidos (ácido carboxílico ou sulfônico) ou básicos (sais de amônio) que mudam a ionização em resposta às mudanças no pH sendo, portanto, um dos sistemas de maior interesse para uso como dispositivos na liberação de fármacos. A tabela 3.2 exemplifica os principais monômeros aniônicos e catiônicos utilizados na síntese dos hidrogéis pH-sensitivos.

Hidrogéis de PVA puro são praticamente insensíveis às mudanças de pH, segundo alguns estudos realizados. Portanto, são considerados hidrogéis neutros (PEPPAS, *et al.*, 1997).

Tabela 3.2 Monômeros utilizados na síntese de hidrogéis pH sensitivos

Monômeros utilizados na síntese de hidrogéis pH sensitivos	
Nome	Fórmula Química
<b><u>Monômeros aniônicos</u></b>	
Ácidos acrílicos	$\text{CH}_2\text{CR}\text{COOH}$
Ácido p-estireno sulfônico	$\text{CH}_2\text{CHC}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{H}$
Ácido itacônico	$\text{CH}_2\text{C}(\text{COOH})\text{CH}_2\text{COOH}$
Ácido Crotônico	$\text{CH}_3\text{CHCHCOOH}$
<b><u>Monômeros catiônicos</u></b>	
Vinil piridina	$\text{CH}_2\text{CHN}\text{C}_5\text{H}_5$
Aminoetil metacrilatos	$\text{CH}_2\text{C}(\text{R})\text{COO}(\text{CH}_2)_2\text{NR}_1(\text{R}_2)$
4-vinil piridina	$\text{CH}_2\text{CHC}_5\text{H}_4\text{N}$

FONTE: QIU, *et al.*, 2001.

### 3.11. PROPRIEDADES DOS HIDROGÉIS pH SENSITIVOS

Em meio aquoso, em apropriado pH e força iônica, os grupos laterais ionizam e desenvolvem cargas fixas na rede polimérica, gerando forças repulsivas eletrostáticas, responsáveis pelo inchamento do hidrogel, controlando desta maneira, a liberação do fármaco. Pequenas mudanças no pH podem resultar em significantes mudanças no tamanho do poro da rede polimérica. Grupos laterais de hidrogéis aniônicos são ionizados acima do pKa da rede polimérica, resultando em inchamento do hidrogel em um pH acima do pKa do polímero devido a grande força osmótica de inchamento devido à presença dos íons. O reverso é o caso dos hidrogéis catiônicos, que incham em pH baixo. Diferenciados inchamentos de hidrogéis iônicos em tampões alcalinos ou ácidos estão apresentados na figura 3.9 (GUPTA, *et al.*, 2002).

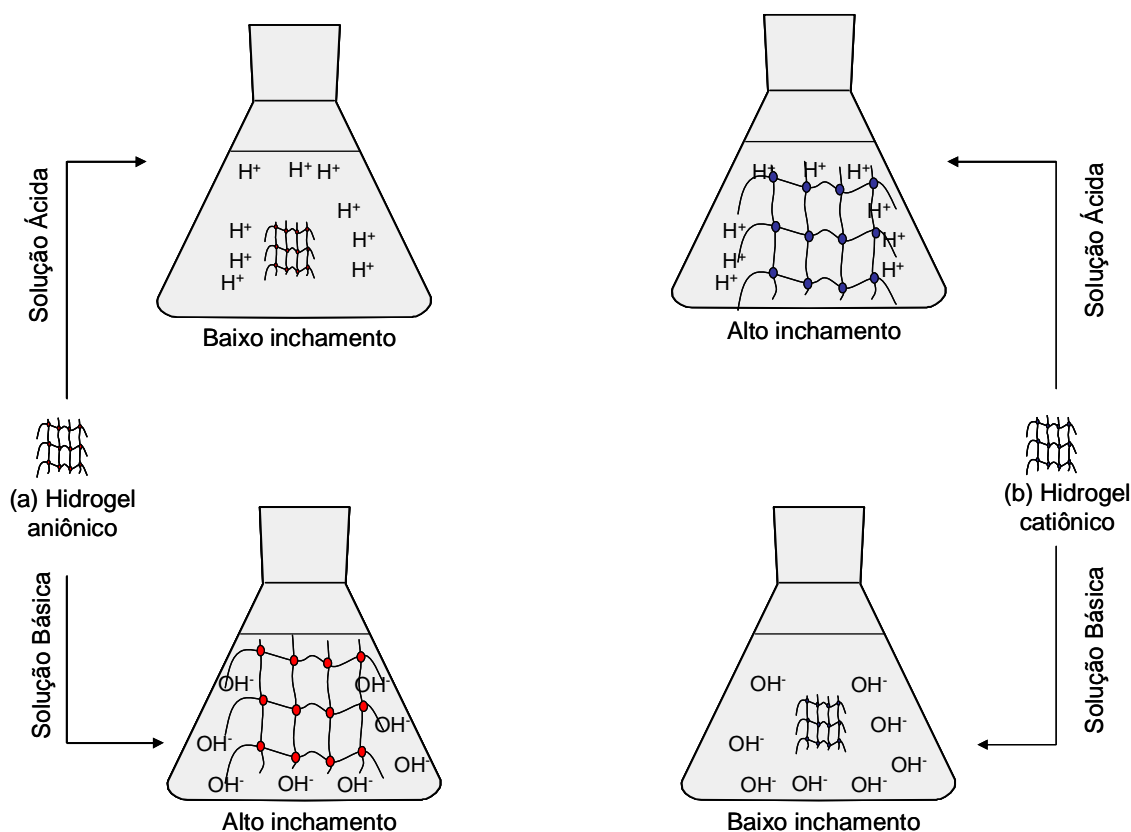


Figura 3.9 Inchamento do hidrogel pH sensível (a) aniônico e (b) catiônico

FONTE: GUPTA, *et al.*, (2002)



Os hidrogéis pH sensitivos são adequados para liberação controlada de peptídeos (proteínas) assim como para a liberação de fármacos de baixa massa molar para o tratamento de doenças no cólon. No pH do estômago, o gel apresenta baixo grau de inchamento e o fármaco é protegido contra a digestão das enzimas. Este aumenta quando o hidrogel passa pelo trato gastrointestinal devido a elevação do pH. Na tabela 3.3 os valores de pH da região do tratogastrointestinal estão descritos.

Tabela 3.3 pH do tratogastrointestinal

<i>Região do TGI</i>	<i>pH</i>
<b>Estômago</b>	<b>1,5-3,5</b>
Duodeno	6,0
Intestino delgado	5,5-6,8
Ceco	6,8-7,3
<b>Cólon</b>	<b>6,4-7,0</b>

FONTE: VANDAMME, et. al, 2002

### 3.12. DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS

#### 3.12.1. DOENÇA DE CROHN

Caracteriza-se por um envolvimento transmural e descontínuo dos intestinos, podendo atingir todo o tubo digestivo. A figura 3.10 evidencia a anatomia do trato gastrointestinal. Sua incidência nas últimas décadas está aumentando. É mais comum na raça branca, iniciando-se mais freqüentemente entre os 20 e 30 anos. Tem um componente genético hereditário importante e prevalência maior em indivíduos HLA-2 positivo, bem como nos HLA-B27 positivo quando associada a espondilite anquilosante. A etiologia é desconhecida. Observa-se, com freqüência, piora ou início da DC associada a crises emocionais. A apresentação clínica da doença varia de acordo com a extensão, a intensidade e as complicações presentes. Acomete, com maior freqüência, o íleo terminal e o cólon, iniciando-se tipicamente com crises de diarreia, febre, dor abdominal e emagrecimento. Na evolução, podem surgir complicações locais, nutricionais e sistêmicas. A doença se agrava e as crises tornam-se mais freqüentes, gerando comprometimento do estado geral (SIMÕES, et al, 2003).

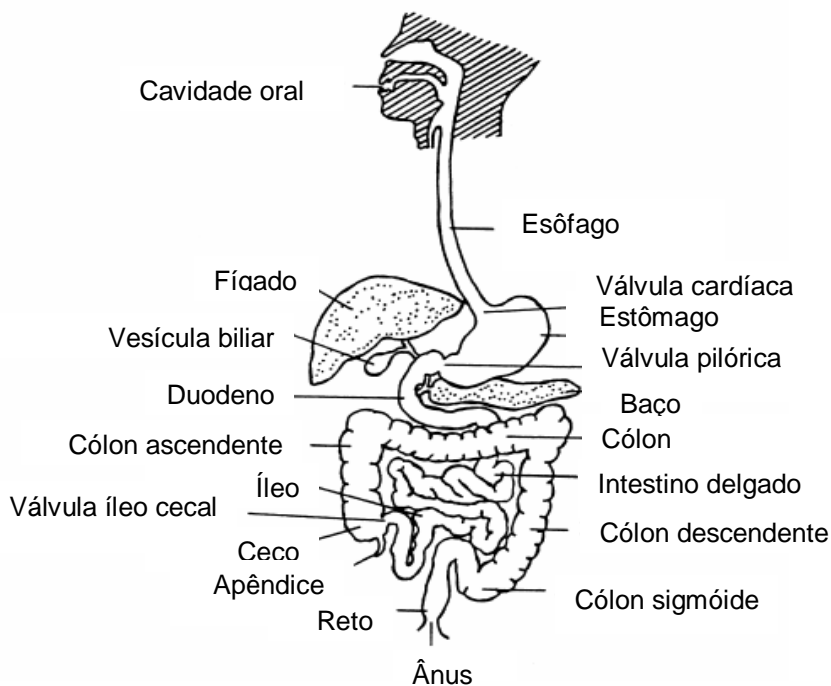


Figura 3.10 Anatomia do trato gastrointestinal humano

FONTE: FRIEND & TOZER, 1992

### 3.12.2. RETOCOLITE ULCERATIVA

Consiste em uma inflamação idiopática que envolve a mucosa do cólon e do reto, resultando em friabilidade difusa e erosões com sangramento. Pode, em 40 a 50% dos pacientes, ser limitada ao reto ou ao retossigmóide. Em 30 a 40% dos doentes vai além do sigmóide, não atingindo o cólon em toda a sua extensão e numa minoria, não mais do que 20% atinge todo o cólon. Os principais sintomas são: diarreia, enterorragia, tenesmo, eliminação de muco e dor abdominal tipo cólica. A doença é caracterizada por períodos de recidiva sintomática e remissões e os sintomas, em geral, permanecem por semanas e até meses. Além disso, há intensa correlação da gravidade com a extensão da doença. Existem manifestações extra-intestinais em aproximadamente 25% dos doentes, incluindo o eritema nodoso, a epiesclerite e a artrite não-deformante oligoarticular, entre outras, (SIMÕES, *et al.*, 2003).

### 3.13. MESALAZINA

#### 3.13.1. PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

A figura 3.11 descreve a estrutura química do 5-aminosalicílico, também conhecido como 5-ASA ou mesalazina, é um salicilato usado no tratamento de colite ulcerativa e doença de Crohn's. Este medicamento não é eficaz por via oral porque ele é inativado antes de chegar ao intestino delgado (QURESHI, *et al.*, 2005). A figura 3.9 ilustra a estrutura química da mesalazina.

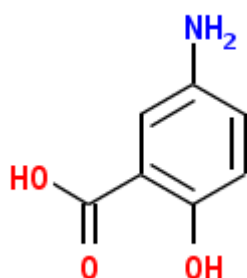


Figura 3.11 Estrutura química da mesalazina.

FONTE: QURESHI, *et al.*, 2005.

#### 3.13.2. FARMACOCINÉTICA

Mesalazina é rapidamente e completamente absorvida no intestino superior quando administrada oralmente, mas pobremente absorvida no cólon. 5-ASA livre sofre rápida e quase completa absorção sistêmica no intestino proximal dependendo da concentração e do pH local, seguido pelo metabolismo extensivo do N-acetil-5ASA, pelas N-acetil-transferase 1 (NAT1) enzima presente nas células epiteliais intestinais dose-dependente enquanto o tempo de meia vida dos metabólitos (Ac-5-ASA) é de 6 horas (SIMÕES, *et al.*, 2003).

### 3.13.3. MECANISMO DE AÇÃO

O mecanismo exato da ação da mesalazina não é conhecido. Estudos têm mostrado que a mesalazina bloqueia a produção de interleucina-1 (IL-1) e do fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Mesalazina é um potente inibidor da ciclooxygenase, inibindo a produção das prostanglandinas  $E_2$ . O bloqueio das lipooxygenases também é relatado com a inibição da 5-lipooxygenase e da proteína ativante 5-lipooxygenase, que por sua vez bloqueia a produção e atividade quimiotática dos leucotrienos B4 (LTB4) e ácido hidroxieicosatetraenóico (%-HETE). É possível que sua eficácia como agente antiinflamatório seja devido também aos efeitos no metabolismo dos leucotrienos. Mesalazina é um potente seqüestrador de radicais livres e antioxidante. Muitos dos efeitos do 5-ASA podem também ser explicados pela inibição da ativação do fator nuclear  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B), um fator regulatório de transcrição central envolvido na mediação da resposta inflamatória (QURESHI, *et al.*, 2005).

## 3.14. CARACTERIZAÇÃO DOS FILMES E HIDROGÉIS DE PVA

### 3.14.1. ESPECTROMETRIA NO ULTRAVIOLETA

Esta técnica se baseia na absorção molecular na região do ultravioleta próximo (200 a 380 nm) dos compostos, dependendo da estrutura eletrônica da molécula. Esta absorção produz modificações da energia eletrônica da molécula em consequência de transições dos elétrons de valência, implicando na excitação de um elétron de um orbital molecular ocupado ao primeiro orbital de energia superior. Um espectro de ultravioleta obtido diretamente de um instrumento nada mais é do que um gráfico de números de onda versus a intensidade da absorção. Isto permite a identificação de bandas específicas para determinadas estruturas eletrônicas presentes na molécula (SILVERTEIN, 1994).

A figura 3.12 apresenta as transições eletrônicas do PVA totalmente e parcialmente hidrolisado e a tabela 3.4 descreve os dados de absorção do PVA.

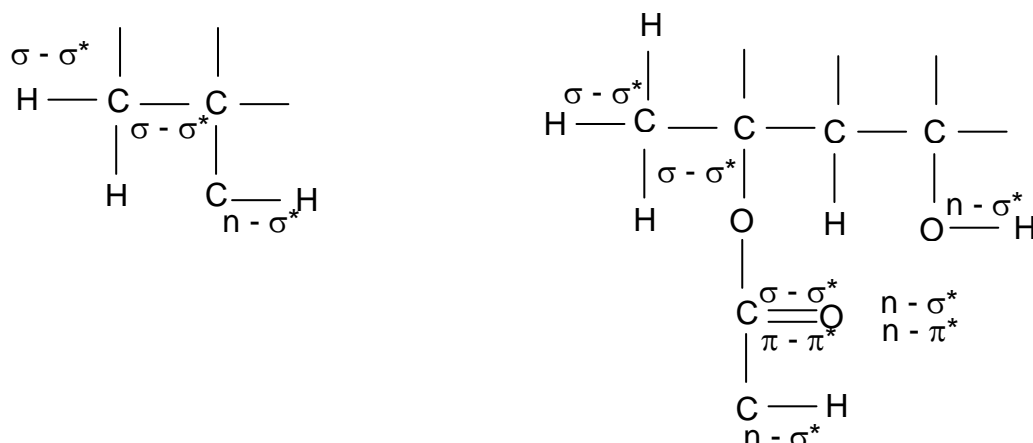


Figura 3.12 Transições eletrônicas do PVA totalmente e parcialmente hidrolisado.

Tabela 3.4 Dados de absorção no UV do PVA

Grupamento Químico	Tipo de Transição	$\lambda$ máximo (nm)
C-H	$\sigma - \sigma^*$	125
C-C	$\sigma - \sigma^*$	135
O-H	$n - \sigma^*$	184
C=O	$n - \pi^*$	204
	$\pi - \pi^*$	150
	$n - \sigma^*$	190

FONTE: SILVERSTEIN, 1994

### 3.14.2. ESPECTROMETRIA NO INFRAVERMELHO POR TRANSFORMADA DE FOURIER - FTIR

Esta técnica tem a função de identificar os principais grupamentos funcionais dos compostos através do tipo de dinâmica de vibração desses grupos. É utilizada para caracterizar as mudanças químicas e estruturais. A intensidade das bandas pode ser expressa em transmitância (T) ou absorvância (A). A transmitância é a razão entre a energia radiante transmitida por uma amostra e a energia radiante que nela incide. A absorvância é o logaritmo, na base 10, do recíproco da transmitância, isto é,  $A = \log_{10}(1/T)$  (SILVERSTEIN, 1994).

As tabelas 3.5 a 3.8 mostram os picos característicos do PVA, do PVA reticulado com GA, dos subprodutos de degradação do PVA e da mesalazina para o FTIR, respectivamente.

Tabela 3.5 Modos vibracionais com número de onda correspondente para o PVA

Grupo característico	Número de Onda $\text{cm}^{-1}$	Referências
O-H da ligação hidrogênio intermolecular/intramolecular	$\nu$ 3550-3200	Silvestein,R.M.1991
C-H dos alcanos	$\nu$ 2840-3000	
C=O	$\nu$ 1750-1735	
C-H do $\text{CH}_3$	$\delta$ próximo a 1450	
C-O (cristalinidade)	$\nu$ 1141	Peppas,N. A,1986
C-O-C	$\nu$ 1150-1085	Silvestein,R.M.1991

Tabela 3.6 Modos vibracionais com número de onda correspondente para o PVA reticulado com GA

Grupo característico	Número de Onda $\text{cm}^{-1}$	Referências
O-H da ligação de hidrogênio intermolecular e intramolecular	$\nu$ 3550-3200	Silvestein,R.M.1991
C-H do aldeído	Dois picos $\nu$ 2830-2695	
C=O	$\nu$ 1750-1735	
C-O-C	$\nu$ 1150-1085	

Tabela 3.7 Modos vibracionais com número de onda correspondente para os subprodutos de degradação do PVA

Grupo característico	Número de Onda $\text{cm}^{-1}$	Referências
C=O (aldeído)	$\nu$ 1736	BHAT, et al, 2005;
C=C (aldeído)	$\nu$ 1652	ZHANG, 2004

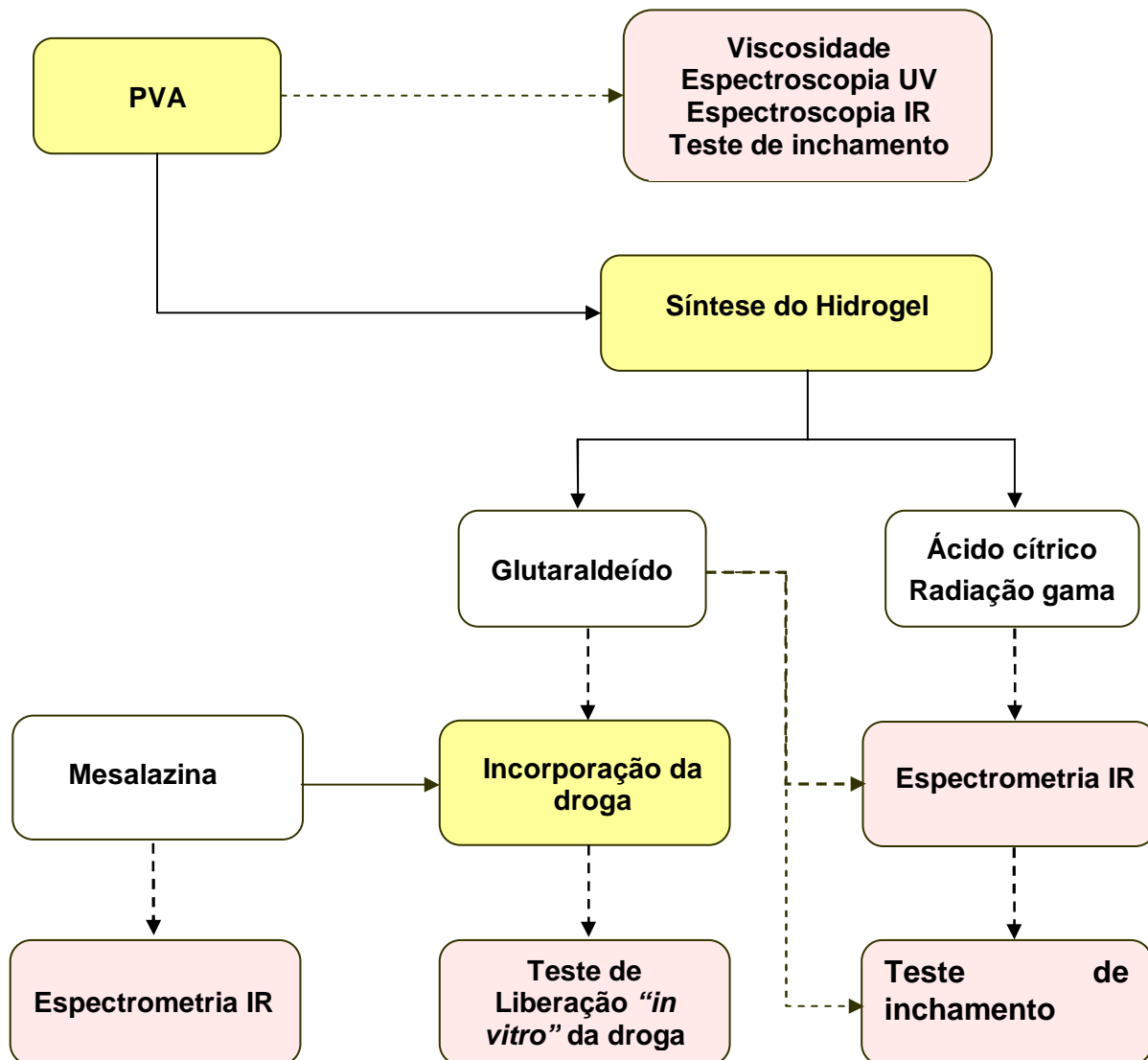
Tabela 3.8 Modos vibracionais com número de onda correspondente para a mesalazina

<b>Grupo característico</b>	<b>Número de Onda <math>\text{cm}^{-1}</math></b>	<b>Referências</b>
O-H de anel aromático	$\nu$ 3650-3400	Silvestein, R.M. 1991
N-H	$\delta$ axial 3100-2600	
C-H do anel aromático	$\nu$ 3130-3070	
N-H de amina aromática primária	$\nu$ 3510-3460	
C=O	$\nu$ 1750-1735	
C=C-C do anel aromático	$\nu$ 1615-1580	Coates, 2000

## 4. METODOLOGIA

### 4.1. FLUXOGRAMA

O fluxograma proposto abaixo descreve as fases de investigação a partir dos objetivos descritos para este trabalho:





#### 4.2. PREPARO DA SOLUÇÃO AQUOSA DE PVA

Para a realização dos experimentos foram utilizados diferentes tipos de PVAs (Celanese Chemicals), com diferentes graus de hidrólise e polimerização, conforme indicado na tabela 4.1. Todos os dados relacionados com o GH e Mw (Molecular weight) foram obtidos através dos certificados técnicos do fabricante (Celanese Chemicals – USA).

As soluções de PVA foram preparadas nas concentrações de 5% e 10% (p/p), utilizando água miliQ. Inicialmente, sob agitação magnética, o PVA foi adicionado lentamente em um erlenmeyer contendo água, à temperatura ambiente. Em seguida, o erlenmeyer foi aquecido em banho-maria (temperatura entre  $85\pm 5^{\circ}\text{C}$ ) até solubilização completa. Após resfriamento, foi adicionada água para compensação do solvente evaporado e o pH foi corrigido para  $2,00\pm 0,05$  com HCl 1,0 M (P.A., Synth, Brasil).

A solução de PVA obtida apresentou-se incolor e viscosa.

Tabela 4.1 – Propriedades dos PVAs utilizados neste estudo.

Nome comercial	Massa molar (Mw) (g/mol)	Grau de hidrólise (%)	Identificação das Amostras			
			PVA	PVA + GA	PVA + Radiação Gama	PVA + Ácido Cítrico/ Radiação Gama
Celvol 603	13000-23000	78-82	PVA 78-13	-	-	-
Celvol 205	31000-50000	87-89	PVA 87-31	PVA/GA/87/31	-	-
Celvol 107	31000-50000	98-98,8	PVA 98-31	PVA/GA/98/31	-	-
Celvol 530	85000-124000	87-89	PVA 87-85	PVA/GA/87/85	-	-
Celvol 425	85000-124000	95,5-96,5	PVA 96-85	PVA/GA/96/85	-	-
Celvol 325	85000-124000	98-98,8	PVA 98-85	PVA/GA/98/85	PVA/RAD	PVA/Ac/RAD
Celvol 165 SF	> 186000	99,4	PVA 99-186		-	-

FONTE: Celanese Chemicals, USA

### 4.3. SÍNTESE DO FILME DE PVA

Foram transferidos 4,0 mL da solução de PVA a 10% p/p (98,4% hidrolisado e Mw entre 85000-124000 g/mol) para moldes de plástico de 3,0 cm de diâmetro. Em seguida, os mesmos foram colocados em estufa a 40°C, por 48 horas, até total secagem.

Para os testes de inchamento, os filmes de PVA foram cortados nas dimensões aproximadas de 2 cm de diâmetro com espessuras médias de aproximadamente 5 mm.

#### 4.3.1. RETICULAÇÃO COM GLUTARALDEÍDO (GA)

Hidrogéis de PVA reticulados com GA foram preparados misturando 20,0 mL da solução aquosa de PVA 10% (p/p) (98,4% hidrolisado e Mw entre 85000-124000 g/mol) com 1,0 mL, 2,0 mL, 3,0 mL e 5,0 mL de GA a 25% V/V (Sigma, USA, 25% (V/V)). Após 5 minutos de reação, em temperatura ambiente, 4,0 mL das soluções PVA/GA foram transferidas para moldes de plástico de 3,0 cm de diâmetro e deixadas em estufa a 40°C, por 72 horas, até total secagem, produzindo filmes opticamente transparentes.

Para o teste de inchamento e FTIR, as amostras, após secagem, foram lavadas com água milliQ para eliminação de possíveis resíduos e excesso do agente reticulante, com posterior secagem a 40°C, por 48 horas.

#### 4.3.2. RETICULAÇÃO COM ÁCIDO CÍTRICO E RADIAÇÃO GAMA

Em balão de fundo redondo contendo 100,0 mL da solução de PVA a 10% p/p (98,4% hidrolisado e Mw entre 85000-124000 g/mol), adicionou-se diferentes quantidades de ácido cítrico (0,4 – 4,0 % p/V). Em seguida, as amostras foram levadas ao banho-maria a 80°C, sob refluxo, e agitadas constantemente, por aproximadamente 8±1 minuto. Após resfriamento, 30,0 mL das soluções foram transferidas para moldes de plástico de 9 cm de diâmetro.

Em temperatura ambiente, após inertização com nitrogênio, as amostras foram irradiadas com 5, 10, 15, 20 e 25 kGy e mantidas em estufa a 40°C, por 48 horas, até total secagem.

Para os testes de inchamento e FTIR, as amostras foram cortadas nas dimensões aproximadas de 2 cm de diâmetro e espessuras médias de 5 mm e lavadas com água miliQ por 4 dias para eliminação de possíveis resíduos, com posterior secagem a 40°C, por 48 horas.

#### 4.4. CARACTERIZAÇÃO DO PVA E DOS HIDROGÉIS DERIVADOS DO PVA

##### 4.4.1. DETERMINAÇÃO DA VISCOSIDADE DA SOLUÇÃO AQUOSA DE PVA

As avaliações das viscosidades foram feitas com as soluções aquosas de PVA a 5,0% p/p, com diferentes graus de hidrólise e massas molares, em triplicata, em dias diferentes, utilizando um viscosímetro marca Brookfield DV-II+, sistema SSA (Small Sample Adapter), spindle SC4. As amostras foram mantidas em repouso, por 30 minutos antes da análise, a 26°C ± 1°C, com a utilização de um banho termostático. Para cada dia de análise foram selecionados valores de viscosidade com maiores porcentagens de torque e conseqüentemente menores erros instrumentais. As medidas foram realizadas com 30 e 60 rpm.

##### 4.4.2. ESPECTROMETRIA NO ULTRAVIOLETA:

Os filmes foram preparados através da secagem de 8 mL das soluções de PVA a 5% p/p, com diferentes graus de hidrólise e massas molares, em estufa a 40°C, por um período de 24 a 48 horas. Após secagem, os mesmos foram cortados e colocados nas cubetas de quartzo de 1,0 cm para posterior leitura no espectrofotômetro Ultrospec 4300 pro UV/Visible.

#### 4.4.3. ESPECTROSCOPIA NO INFRAVERMELHO COM TRANSFORMADA DE FOURIER (FTIR)

Os filmes de PVA na concentração de 10% p/p e hidrogéis derivados de PVA reticulados com GA (PVA/GA) e ácido cítrico/radiação gama (PVA/Ac) foram obtidos na espessura de 1 a 2 mm e analisados usando a técnica de transmitância.

Os espectros foram obtidos utilizando o equipamento FTIR Spectrometer Universal ATR Sampling Accessory Spectrum One, Perkin Elmer, na faixa de número de onda compreendida entre 650-4000  $\text{cm}^{-1}$  e resolução de 4  $\text{cm}^{-1}$ . Os espectros FTIR foram normalizados e as principais bandas de vibração foram associadas com grupos químicos.

#### 4.5. TESTE DE INCHAMENTO

Para determinação do grau de inchamento, os filmes de PVA e hidrogéis de PVA reticulados com GA e ácido cítrico/radiação gama foram exatamente pesados e colocados em erlenmeyers de 150 mL. Em seguida, um volume fixo de 50 mL da solução tampão-fosfato nos pHs 3, 6 e 9 foram adicionados aos erlenmeyers. As amostras foram colocadas em shaker (Innova TM 4330 Refrigerated Incubator Shaker, New Brunswick Scientific) por 120 minutos, sob agitação a 150 rpm e 37°C. Em intervalos regulares (30, 60, 90 e 120 minutos), as amostras foram removidas, o excesso de água superficial removido com papel de filtro e pesadas em balança analítica. O grau de inchamento foi calculado conforme indicado na equação 4.1:

$$\text{Grau de inchamento} = \frac{M_t - M_0}{M_0} \times 100\% \quad (4.1)$$

Onde  $M_t$  representa a massa da amostra inchada no tempo  $t$ , e  $M_0$  à massa inicial da amostra antes do inchamento (RISBUD, 2000).

O preparo da solução tampão fosfato para o teste de inchamento e liberação "in vitro" está descrito a seguir:

- pH3: 34,0 g de ortofosfato dihidrogênio de potássio ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ), Vetec, Brasil) foram pesados e solubilizados em 200 mL de água miliQ a temperatura ambiente. O pH da solução foi ajustado para 3,0 com ácido ortofosfórico, utilizando-se peagômetro Mettler Toledo MP 220. Em seguida, transferiu-se para um balão volumétrico de 250 mL, completou-se o volume com água e homogeneizou-se.
- pH6: 1,7 g de ortofosfato dihidrogênio de sódio ( $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ ), Vetec, Brasil) foram pesados e solubilizados em 200 mL de água miliQ a temperatura ambiente. O pH da solução foi ajustado para 6,0 com NaOH 10 M, utilizando-se peagômetro Mettler Toledo MP 220. Em seguida, transferiu-se para um balão volumétrico de 250 mL, completou-se o volume com água e homogeneizou-se.
- pH9: 4,35 g de ortofosfato dihidrogênio de potássio ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ), Vetec, Brasil) foram pesados e solubilizados em 200 mL de água miliQ a temperatura ambiente. O pH da solução foi ajustado para 9,0 com KOH 1M, utilizando-se peagômetro Mettler Toledo MP 220. Em seguida, transferiu-se para um balão volumétrico de 250 mL, completou-se o volume com água e homogeneizou-se.

#### 4.6. CARACTERIZAÇÃO E INCORPORAÇÃO DO FÁRMACO

##### 4.6.1. ESPECTROSCOPIA NO INFRAVERMELHO COM TRANSFORMADA DE FOURIER (FTIR)

A espectroscopia na região do infravermelho por transformada de Fourier (FTIR) foi utilizada para caracterizar a mesalazina. O espectro foi obtido utilizando o equipamento FTIR Spectrometer Universal ATR Sampling Accessory Spectrum One, Perkin Elmer, na faixa de número de onda compreendida entre 400-4000  $\text{cm}^{-1}$  e resolução de 4  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 4.6.2. PREPARO DA SOLUÇÃO DO FÁRMACO

Foram pesados exatamente 650 mg de mesalazina (Galena, Brasil) e transferidos para um balão volumétrico de 50 mL. O volume foi completado com solução tampão-fosfato pH 9, resultando em uma solução de 13 mg/mL.

#### 4.6.3. INCORPORAÇÃO DO FÁRMACO NO HIDROGEL DE PVA RETICULADO COM GA

O fármaco foi incorporado ao hidrogel após a reticulação pela mistura de 25,0 mL da solução de mesalazina a 13 mg/mL com 125,0 mL da solução de PVA a 10% p/p e 12,5 mL do agente reticulante GA a 25 % V/V. Em seguida, 6,5 mL da mistura resultante foi transferida para moldes de plástico de 3 cm de diâmetro, espessura aproximada de 2 mm e mantida em estufa a 40°C por 72 horas, até total secagem.

#### 4.7. TESTE DE LIBERAÇÃO *in vitro*

O teste de liberação *in vitro* foi realizado para se verificar o comportamento de hidrogéis de PVA reticulados com glutaraldeído como um sistema pH sensível para a liberação da mesalazina.

##### 4.7.1. PADRONIZAÇÃO DO MÉTODO DE ANÁLISE DA MESALAZINA POR ESPECTROSCOPIA ULTRAVIOLETA

A quantificação da mesalazina foi realizada através da leitura de absorvância no espectrofotômetro Ultrospec 4300 pro UV/Visível, em comprimento de onda de 300 nm, após diluição das alíquotas do teste *in vitro* em HCl 0,1N e solução tampão fosfato pH's 3, 6 ou 9.

Para avaliação da seletividade do método, os perfis dos espectros UV da solução de mesalazina a 0,0125 mg/mL, diluída em tampão fosfato pH 3, 6 e 9 e HCl 0,1 N assim como dos tampões fosfato pH 3, 6 e 9 foram comparados.

Para a avaliação da linearidade do método, uma curva de calibração foi construída pela diluição de uma solução estoque de mesalazina (0,25mg/mL) para a obtenção de concentrações de mesalazina de 0,005 mg/mL; 0,0075 mg/mL; 0,010 mg/mL; 0,0125 mg/mL; 0,015 mg/mL; 0,020 mg/mL e 0,025 mg/mL.

#### 4.7.2. HIDROGEL DE PVA RETICULADO COM GA E MESALAZINA

O hidrogel reticulado, seco e carregado com mesalazina, foi colocado em erlenmeyers contendo 25 mL de solução tampão-fosfato pH 3, 6 e 9. Todas as amostras foram colocadas em shaker (Innova TM 4330 Refrigerated Incubator Shaker, New Brunswick Scientific), sob agitação constante de 150 rpm, a 37°C e protegidas da luz. Em intervalos de tempo, foram retiradas alíquotas de 3 mL para quantificação do fármaco liberado. A cada coleta foi adicionado um volume idêntico de solução tampão-fosfato nos respectivo pH. Os ensaios de liberação foram repetidos seis vezes e o controle negativo consistiu do hidrogel de PVA reticulado com GA sem o carregamento com mesalazina.

#### 4.7.3. PVA SEM O AGENTE RETICULANTE COM A MESALAZINA

Em paralelo, a mesalazina foi incorporada ao PVA não reticulado e após 2 horas de ensaio *in vitro* o fármaco foi quantificado. Todas as demais condições experimentais para este estudo foram idênticas às realizadas para o teste do hidrogel de PVA reticulado com GA e mesalazina.

## 5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

### 5.1. ASPECTOS VISUAIS DOS FILMES DE PVA E HIDROGÉIS DERIVADOS DE PVA RETICULADOS

A figura 5.1 ilustra o aspecto macroscópico do filme de PVA assim como dos hidrogéis formados entre o PVA, glutaraldeído e ácido cítrico com radiação gama, após secagem na estufa. Pode-se notar que o filme de PVA apresentou-se transparente, homogêneo e flexível enquanto que o hidrogel de PVA com glutaraldeído apresentou-se incolor, transparente e rígido, em menores concentrações do agente reticulante, e amarelado quando em maior concentração. Foi verificada a presença de bolhas nas amostras da radiação gama decorrentes da formação de gases durante a irradiação do polímero. Adicionalmente, verificou-se maior número de bolhas com o aumento da dose de irradiação.



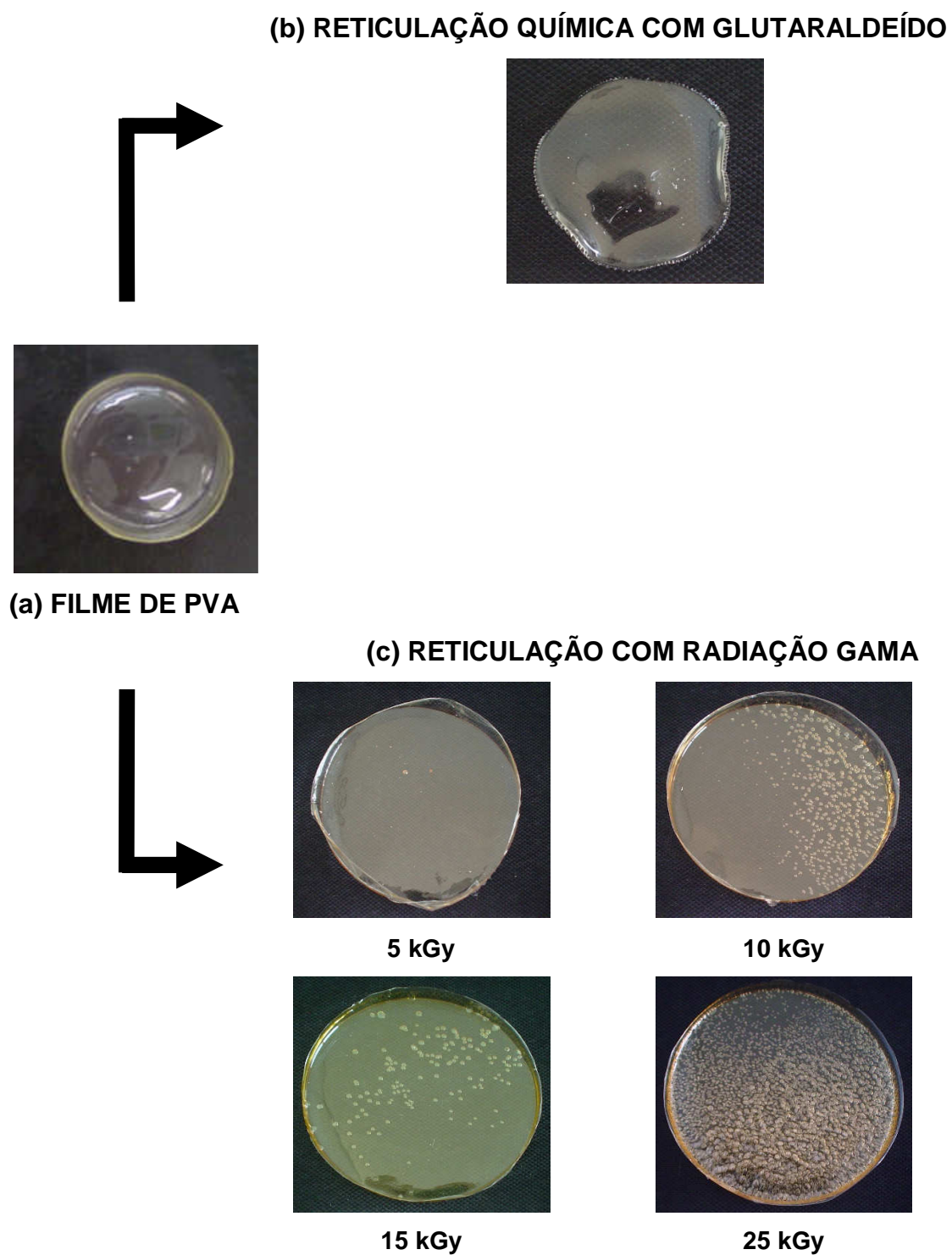


Figura 5.1 Aspecto macroscópico do (a) filme de PVA, (b) hidrogel de PVA com glutaraldeído e (c) hidrogel de PVA com ácido cítrico e radiação gama

## 5.2. CARACTERIZAÇÃO DO PVA E DOS HIDROGÉIS DERIVADOS DO PVA

### 5.2.1. VISCOSIDADE DA SOLUÇÃO AQUOSA DE PVA

Os valores de viscosidade obtidos estão descritos na tabela 5.1 e nas figuras 5.2 e 5.3 relacionam os PVAs com diferentes graus de hidrólise e massas molares com as viscosidades correspondentes. Podemos verificar que a viscosidade mais alta é encontrada no PVA mais hidrolisado, quando se compara polímero de mesma massa molar. Em contrapartida, quando se compara a viscosidade do PVA com mesmo grau de hidrólise e diferentes massas molares, verifica-se maior viscosidade para maiores massas molares. Estes resultados estão em conformidade com os dados de literatura (Briscoe et al, 2000) que descreveram que a viscosidade das soluções aquosas de PVA está relacionada com as ligações de hidrogênio entre as cadeias do polímero e as moléculas de água e das ligações de hidrogênio inter e intra cadeias, formadas entre os grupos hidroxilas das moléculas de PVA, sendo a extensão destas ligações principalmente determinada pelo grau de hidrólise. Portanto, estes dois tipos de ligações de hidrogênio apresentam papéis fundamentais na determinação do comportamento reológico do PVA. O elevado número de ligações de hidrogênio formado entre o polímero e a água associado com as ligações inter e intra cadeias do polímero justifica a viscosidade do PVA altamente hidrolisado. Já para o PVA parcialmente hidrolisado, o aumento no número de grupos acetatos hidrofóbicos, enfraquece as ligações inter e intra moleculares dos grupos hidroxilas das cadeias e reduz o número de ligações de hidrogênio com a água, levando a redução da viscosidade. Para o PVA com baixa massa molar, a viscosidade se deve à redução no número de ligações de hidrogênio inter e intra moleculares e ao menor número de ligações de hidrogênio com a água.

Tabela 5.1 – Resultados de viscosidade dos diferentes tipos de PVAs.

Parâmetros	PVA						
	78-13	87-31	98-31	87-85	96-85	98-85	99-186
Viscosidade (mPa.s)	3,1	5,4	6,1	29,3	31,4	34,6	76,0
	3,1	5,5	6,2	28,6	31,1	34,3	75,2
	3,1	5,5	6,2	29,0	31,7	34,6	77,8
Velocidade (RPM)	60,0	60,0	60,0	60,0	60,0	60,0	30,0
	60,0	60,0	60,0	60,0	60,0	60,0	30,0
	60,0	60,0	60,0	60,0	60,0	60,0	30,0
% Torque	31,1	54,5	61,3	58,6	62,8	69,2	76,0
	31,2	54,8	62,5	57,2	62,2	68,7	75,2
	30,9	55,2	62,1	58,0	63,5	69,3	77,8
Força cisalhamento (D/cm <sup>2</sup> )	2,3	4,0	4,5	23,2	24,9	27,4	30,1
	2,3	4,0	4,6	22,6	24,6	27,2	29,8
	2,3	4,0	4,6	23,0	25,1	27,4	30,8
Taxa cisalhamento (1/seg)	73,4	73,4	73,4	79,2	79,2	79,2	39,6
	73,4	73,4	73,4	79,2	79,2	79,2	39,6
	73,4	73,4	73,4	79,2	79,2	79,2	39,6

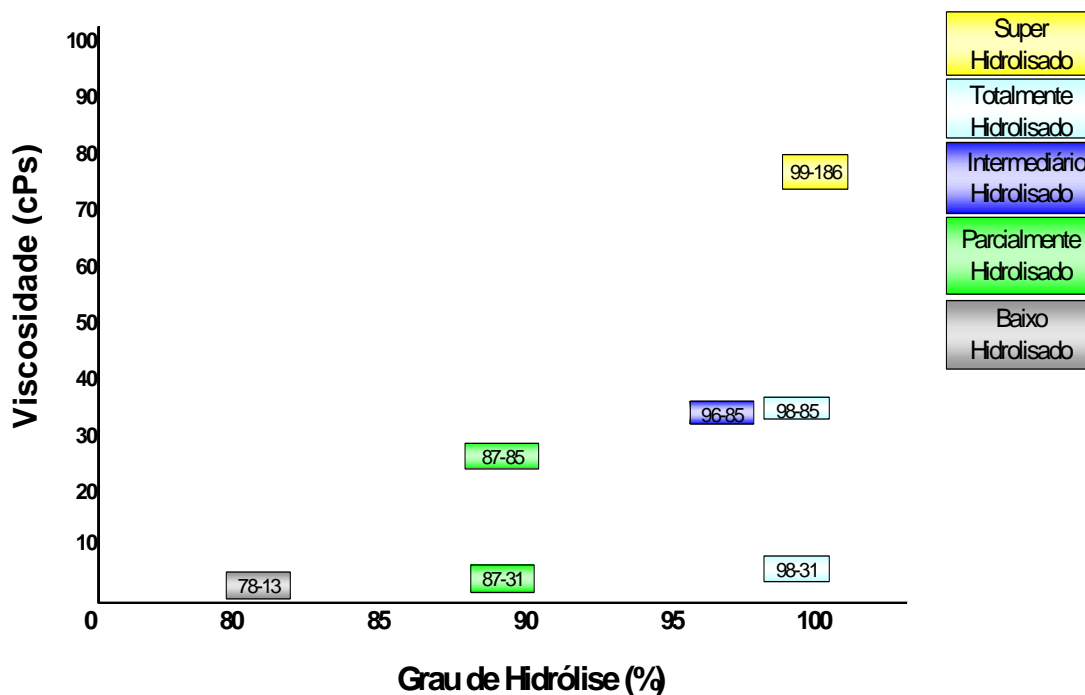


Figura 5.2 Relação do Grau de Hidrólise e Viscosidade para os PVA's

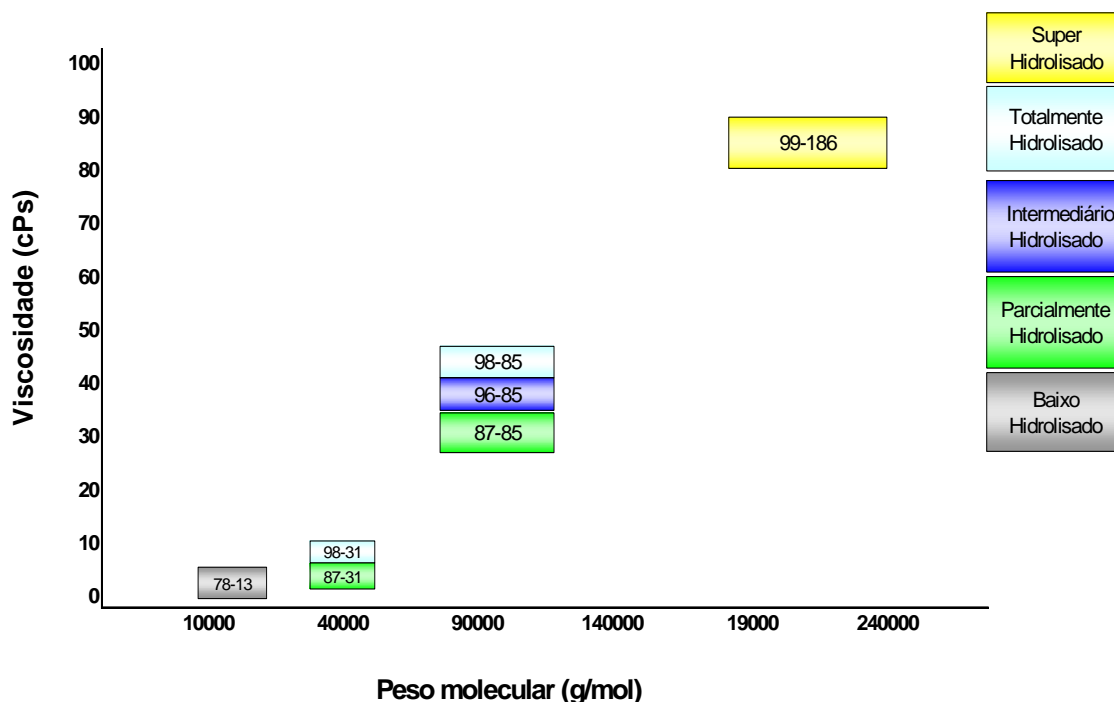


Figura 5.3 Relação da Massa Molar e Viscosidade para os PVA's

### 5.2.2. ESPECTROMETRIA NO ULTRAVIOLETA

Os espectros dos PVA's com diferentes GH e Mw estão ilustrados através da figura 5.4 e 5.5. Pode-se observar que a transição eletrônica ( $n - \pi^*$ ) do grupamento C=O do PVA altamente hidrolisado foi detectado no comprimento de onda de 204 nm. Entretanto, os demais picos de absorção referentes às ligações  $\sigma - \sigma^*$  e  $n - \sigma^*$  do PVA totalmente hidrolisado e das ligações  $\sigma - \sigma^*$ ,  $n - \sigma^*$ ,  $\pi - \pi^*$  do PVA parcialmente hidrolisado não foram satisfatórios uma vez que as transições eletrônicas ocorrem em comprimentos de onda abaixo de 200 nm, não sendo detectadas no espectrofotômetro ultravioleta (SILVERSTEIN, 1994; SKOOG,2002).

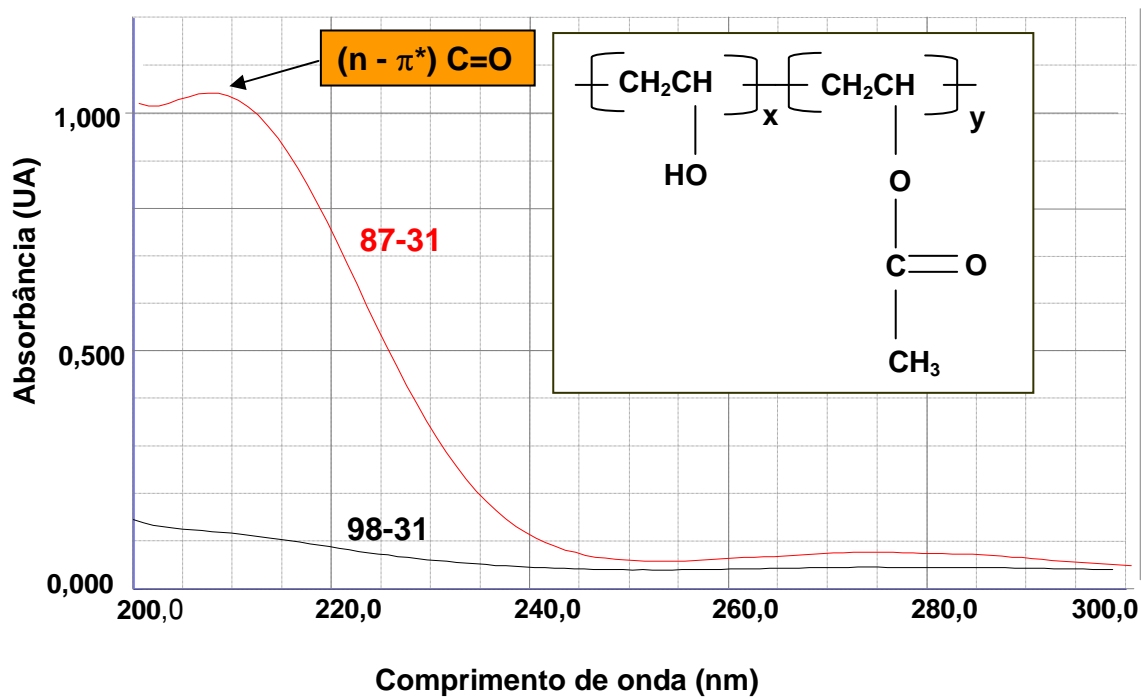


Figura 5.4 Espectros no ultravioleta do PVA 87-31 e do PVA 98-31

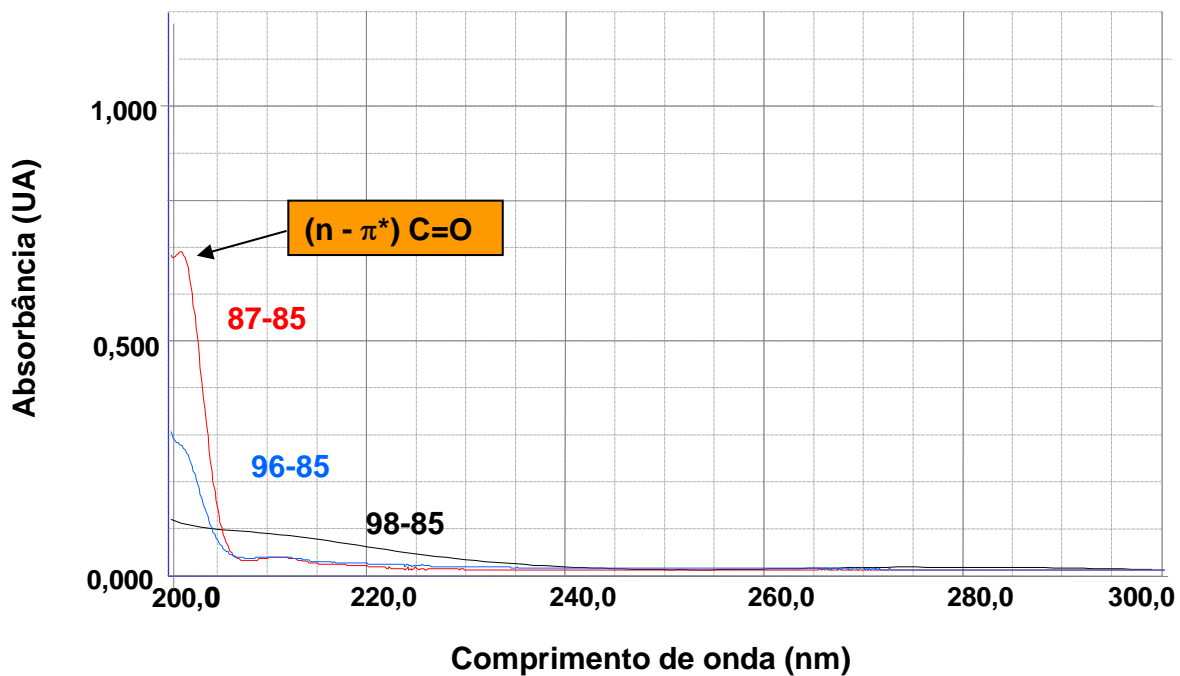


Figura 5.5 Espectros no ultravioleta do PVA 87-85, PVA 96-85 e do PVA 98-85

### 5.3. ESPECTROSCOPIA NO INFRAVERMELHO COM TRANSFORMADA DE FOURIER (FTIR)

#### 5.3.1. FILMES DE PVA

Na tabela 5.2 está sumarizado os modos vibracionais com os respectivos comprimentos de onda do PVA.

Tabela 5.2 Modos vibracionais com o número de onda correspondente do PVA

Identificação	Grupo característico	Número de Onda $\text{cm}^{-1}$	Referências
I	O-H da ligação hidrogênio intermolecular/intramolecular	$\nu$ 3550-3200	Silverstein, R.M. 1991
II	C-H dos alcanos	$\nu$ 2840-3000	
III	C=O	$\nu$ 1750-1735	
IV	C-H do $\text{CH}_3$	$\delta$ próximo a 1450	
V	C-O (cristalinidade)	$\nu$ 1141	Peppas, N. A, 1986
VI	C-O-C	$\nu$ 1150-1085	Silverstein, R.M. 1991

As figuras 5.6 a 5.8 mostram os espectros típicos para os filmes de PVA com diferentes graus de hidrólise. A banda larga observada entre  $3550\text{-}3200\text{ cm}^{-1}$  está relacionada com o estiramento O-H das ligações de hidrogênio intermoleculares e intramoleculares; a banda observada entre  $2840\text{-}3000\text{ cm}^{-1}$  refere-se ao estiramento C-H dos grupos alquila e os picos entre  $1750\text{-}1735\text{ cm}^{-1}$  e  $1150\text{-}1085\text{ cm}^{-1}$  são atribuídos aos estiramentos de C=O e C-O dos grupos acetatos remanescentes do PVA (Silverstein, R.M., et.al (1994).

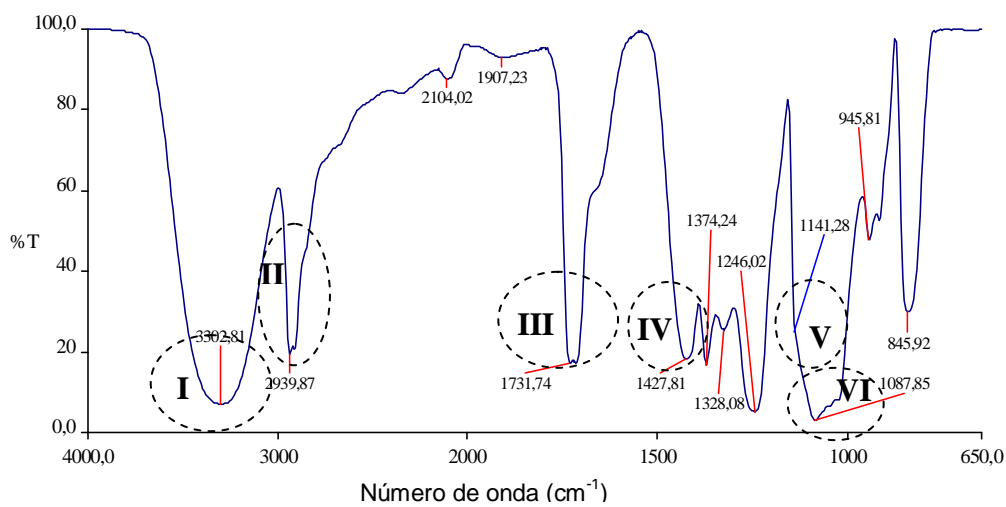


Figura 5.6 Espectro na região do infravermelho para o PVA (PVA 87-85)

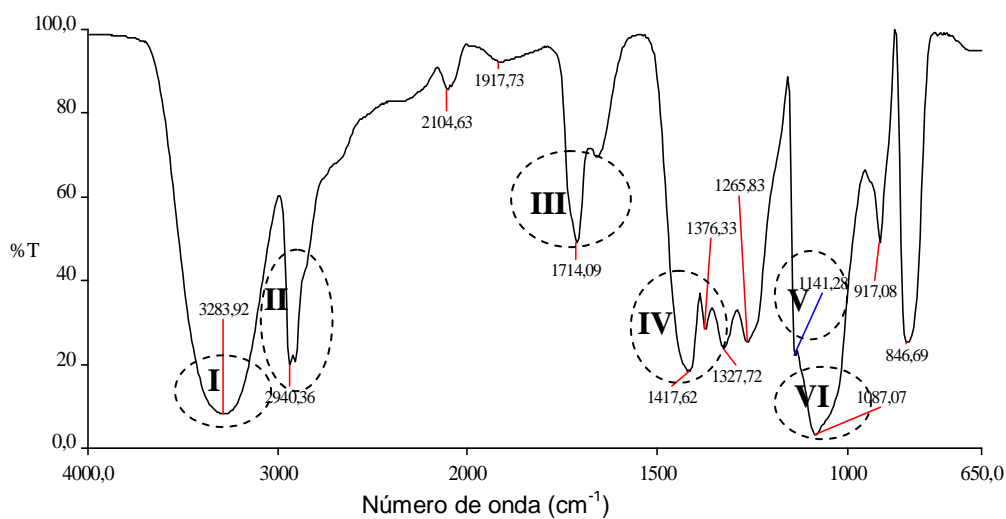


Figura 5.7 Espectro na região do infravermelho para o PVA (PVA 96-85)

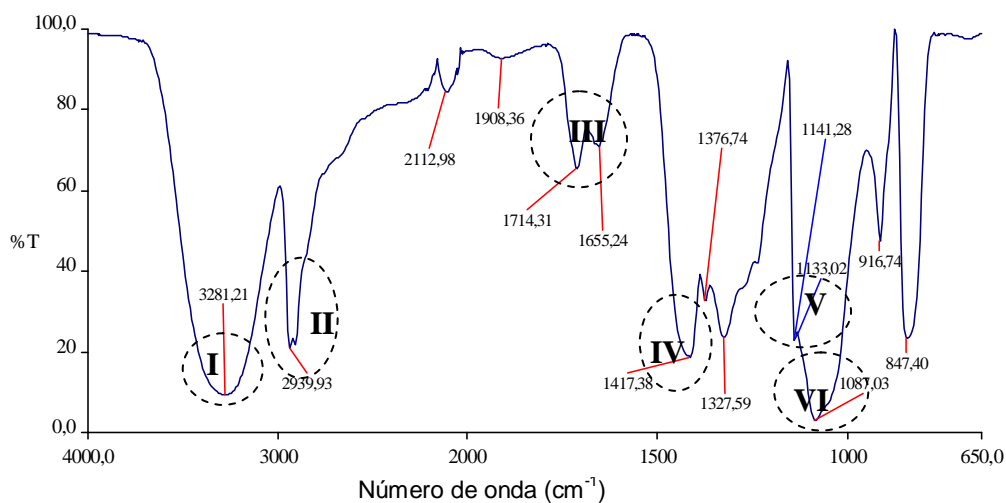


Figura 5.8 Espectro na região do infravermelho para o PVA (PVA 98-85)

A figura 5.9 mostra os espectros na região do infravermelho das amostras de PVA (PVA-88-85, PVA-96-85, PVA-98-85). A intensidade da banda C=O ( $1750-1735\text{ cm}^{-1}$ ) é fraca para o PVA com alto grau de hidrólise, indicando que somente poucos grupos acetatos estão presentes na cadeia polimérica e intensa para o PVA com baixo grau de hidrólise.

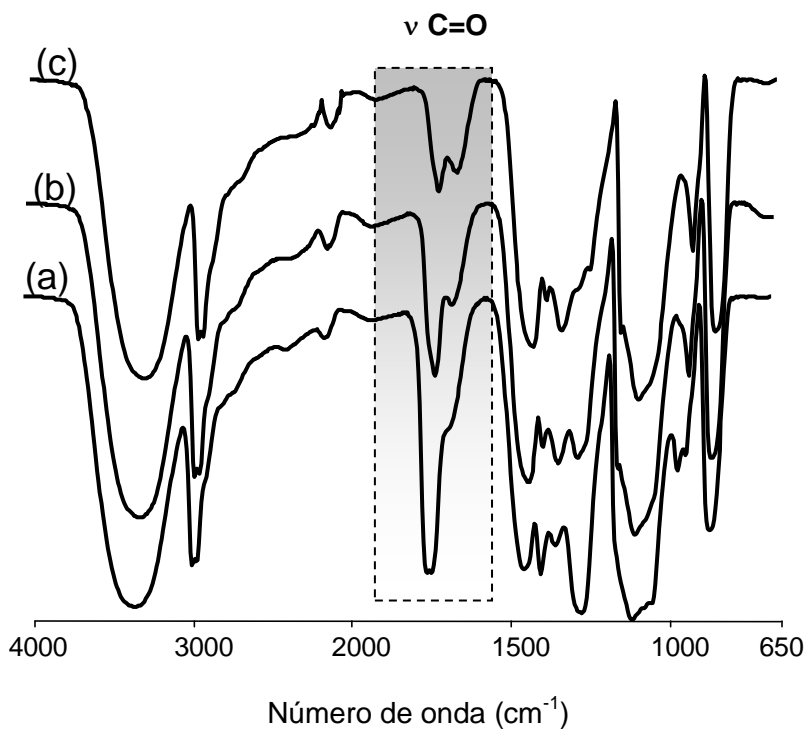


Figura 5.9 Espectro na região do infravermelho para PVA com diferentes graus de hidrólise: (a) PVA-88-85, (b) PVA-96-85, (c) PVA-98-85



### ESTIMATIVA DO GH E CRISTALINIDADE DO PVA

O GH é correlacionado com o número de grupos acetatos, significando que maior GH representa menor número de grupos acetatos na molécula como demonstrado na figura 5.10. Esta correlação é calculada através da razão da banda C=O ( $1750\text{ cm}^{-1}$ ) e C-H ( $1450\text{ cm}^{-1}$ , que permanece quase constante). Este resultado demonstra que a técnica FTIR é adequada para estimar o GH e este por sua vez, é muito importante na definição do perfil de inchamento e conseqüentemente o perfil de liberação do fármaco.

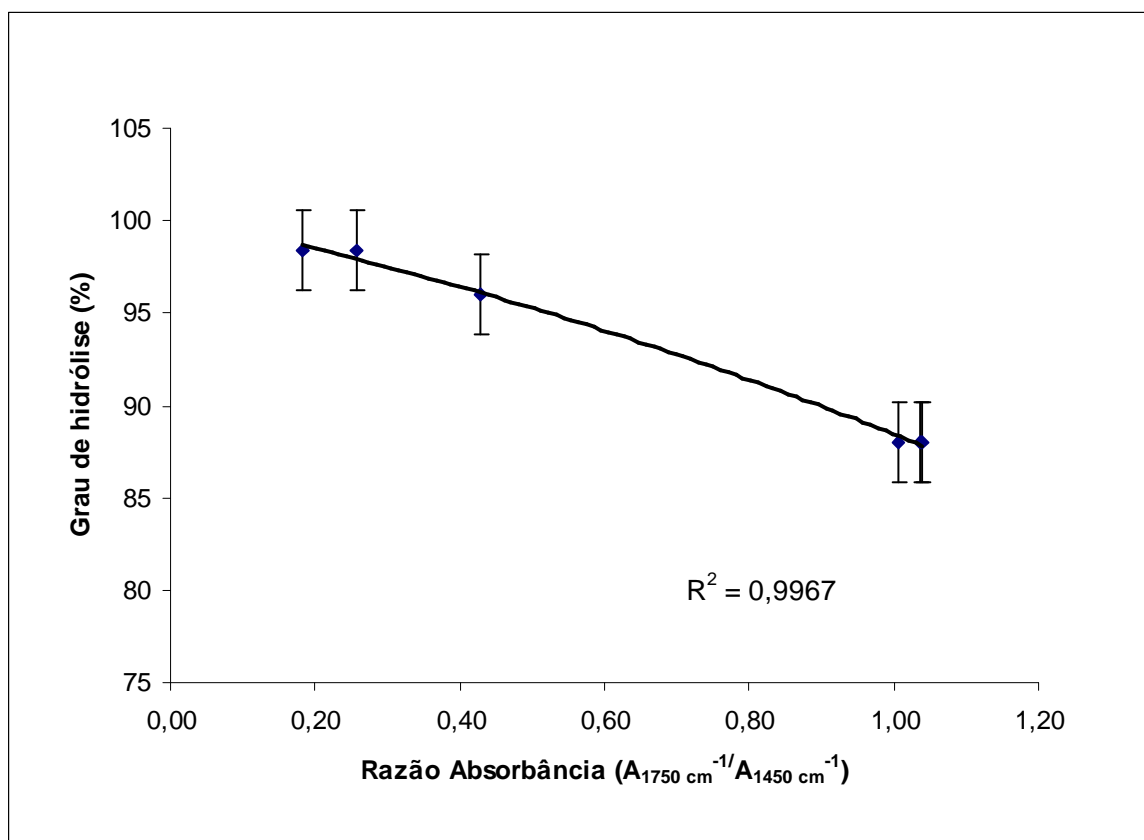


Figura 5.10 Relação do Grau de Hidrólise e o conteúdo de Grupos Acetatos do PVA

O grau de cristalinidade foi obtido da espectroscopia no infravermelho através da intensidade da banda  $1141\text{ cm}^{-1}$  (identificadas como V, nas figuras 5.6, 5.8, 5.9). A intensidade desta banda é influenciada pela porção cristalina das cadeias poliméricas. De acordo com a literatura (Peppas N.A, 1986; Mallapragada, S.K, 1996), esta banda está relacionada com o estiramento simétrico da ligação C-C ou ao estiramento da C-

O de uma parte da cadeia onde ligações de hidrogênio intramoleculares são formadas entre dois grupos OH vizinhos que estão do mesmo lado do plano da cadeia de carbono. Utilizando a razão entre as intensidades dos picos C-O ( $1141\text{ cm}^{-1}$ ) e C-O-C ( $1096\text{ cm}^{-1}$ , que permaneceu constante e identificada como VI nas figuras 5.6, 5.8, 5.9), uma correlação entre o GH e o grau de cristalinidade foi estabelecida, como demonstrado pela figura 5.11. Como esperado, a porção cristalina é dependente do número de grupos OH do PVA e, portanto, do grau de hidrólise, para a formação das ligações de hidrogênio.

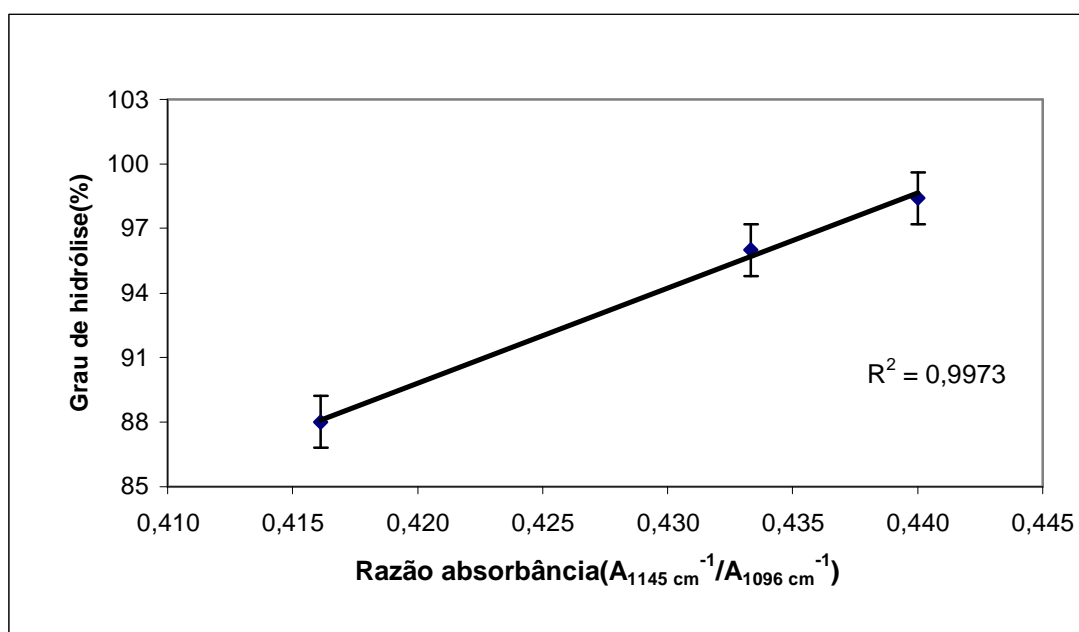


Figura 5.11 - Relação do Grau de Hidrólise e a Cristalinidade do PVA

### 5.3.2. HIDROGEL DE PVA RETICULADO COM GLUTARALDEÍDO (GA)

Na tabela 5.3 é mostrada as bandas mais características do PVA reticulado com GA e seus comprimentos de onda.

Tabela 5.3 Modos vibracionais com número de onda correspondente para o hidrogel de PVA com glutaraldeído

Identificação	Grupo característico	Número de Onda $\text{cm}^{-1}$	Referências
I	O-H da ligação de hidrogênio intermolecular e intramolecular	$\nu$ 3550-3200	Silverstein, R. M. 1991
II	C-H do aldeído	Dois picos $\nu$ 2830-2695	
III	C=O	$\nu$ 1750-1735	
IV	C-O-C	$\nu$ 1150-1085	

Os espectros no infravermelho do PVA reticulado com GA estão apresentados nas figuras 5.12, 5.13 e 5.14. Há um indicativo de que a reação do PVA com o GA promova uma redução da intensidade da banda do O-H (região I) indicando a possível formação das pontes acetais. De acordo com os espectros obtidos, sugere-se excesso de GA, mesmo após enxágües com água, uma vez que foram evidenciados picos característicos de aldeído: uma banda de absorção entre 2720 a 2730  $\text{cm}^{-1}$  (região II), assim como duas bandas moderadamente intensas (dobletes) na região de 2830-2695  $\text{cm}^{-1}$ , mostrando a deformação do C-H (Silverstein, R.M., *et.al*; 1994). Outra hipótese que explicaria a presença dos picos de aldeído no hidrogel seria pela reação incompleta do GA com os grupos OH do PVA, durante a formação das ligações cruzadas. Como o GA é um agente reticulante bifuncional, um grupo aldeído pode reagir com a cadeia polimérica do PVA formando uma estrutura hemi-acetal enquanto que o outro ficaria sem reagir em função de uma limitação conformacional ou cinética (MANSUR, 2006).

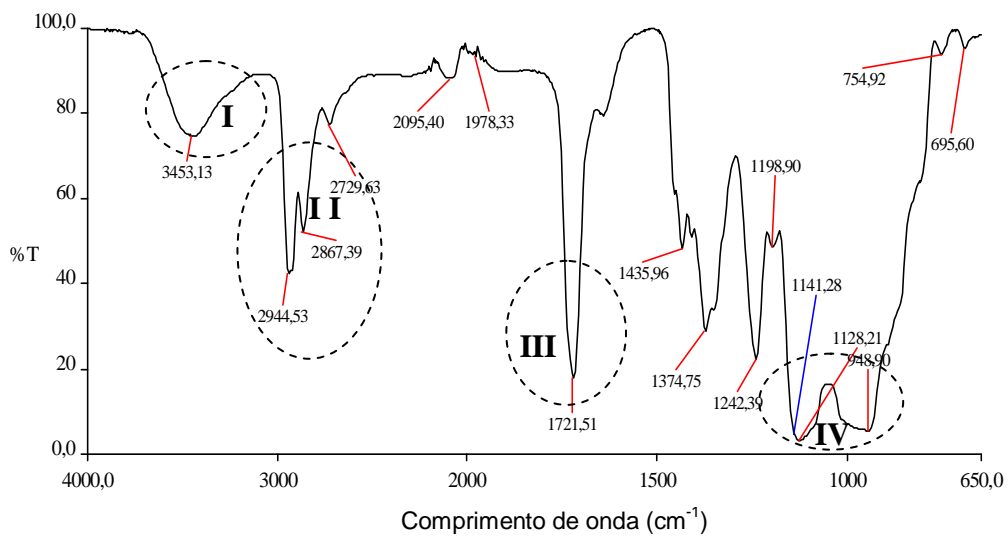


Figura 5.12 - Espectro na região do infravermelho para o PVA reticulado com GA (PVA/GA/ 87/85)

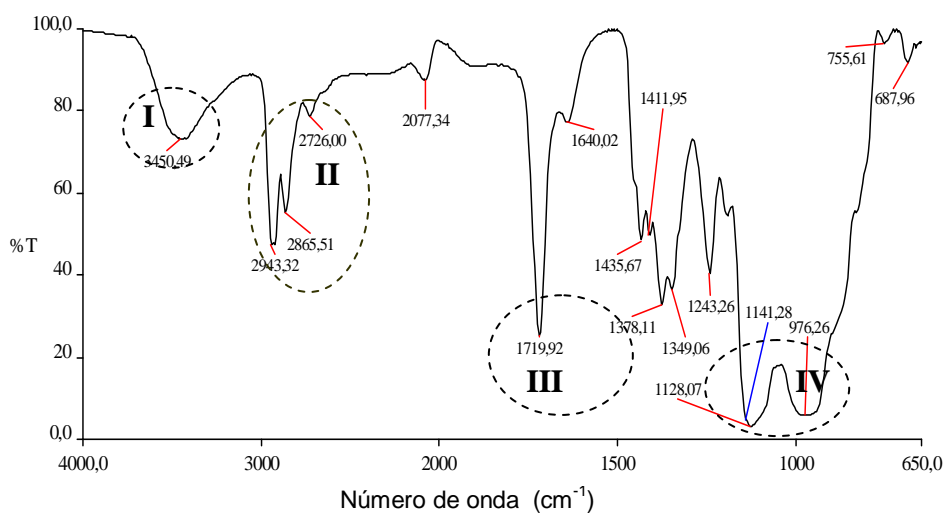


Figura 5.13 Espectro na região do infravermelho para o PVA reticulado com GA (PVA/GA/ 96/85)

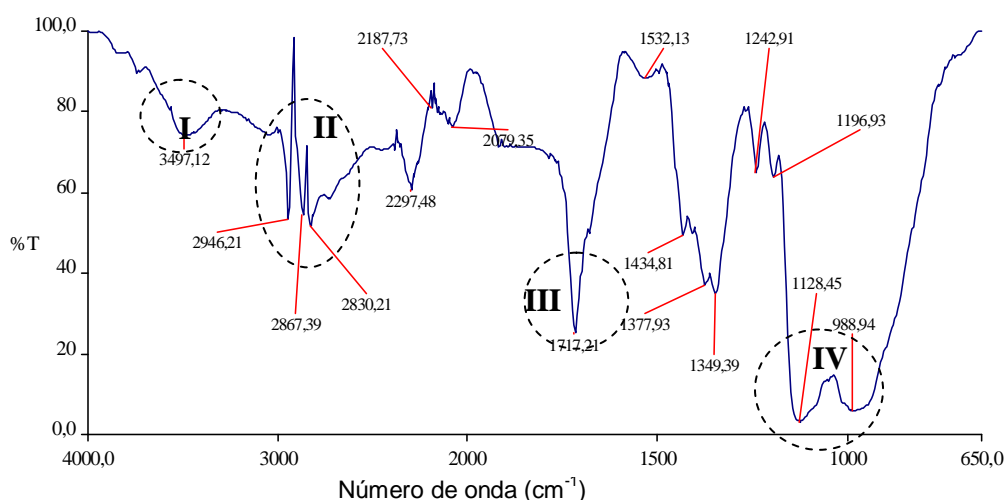


Figura 5.14 Espectro na região do infravermelho para o PVA reticulado com GA (PVA/GA/ 98/85)

A tabela 5.4 sumariza as principais bandas características encontradas no FTIR.

Tabela 5.4 Modos vibracionais com número de onda correspondente para o PVA e para o hidrogel de PVA com glutaraldeído

Identificação	Grupo característico		Número de Onda (cm <sup>-1</sup> )	Referências
I	PVA	O-H da ligação de hidrogênio intermolecular e intramolecular	v 3550-3200	Silvestein,R. M.1991; Coates, John. 2000; Mallapragada, S.K. 1996
	PVA + GA	O-H da ligação de hidrogênio intermolecular e intramolecular	v 3550-3200	
II	PVA	C-H do grupo alquila	v 2840-3000	
	PVA + GA	C-H do aldeído	Dois picos em v 2830-2695	
III	PVA	C=O	v 1750-1735	
	PVA + GA	C=O	v 1750-1735	
IV	PVA	C-O (cristalinidade)	v 1141	
V	PVA	C-O-C	v 1150-1085	
	PVA + GA	C-O-C	v 1150-1085	

Na figura 5.15 ilustra-se o espectro do PVA (PVA 98-85) e do PVA reticulado com GA (PVA/GA/98/85) que foram utilizados nos testes de inchamento e liberação *in vitro*.

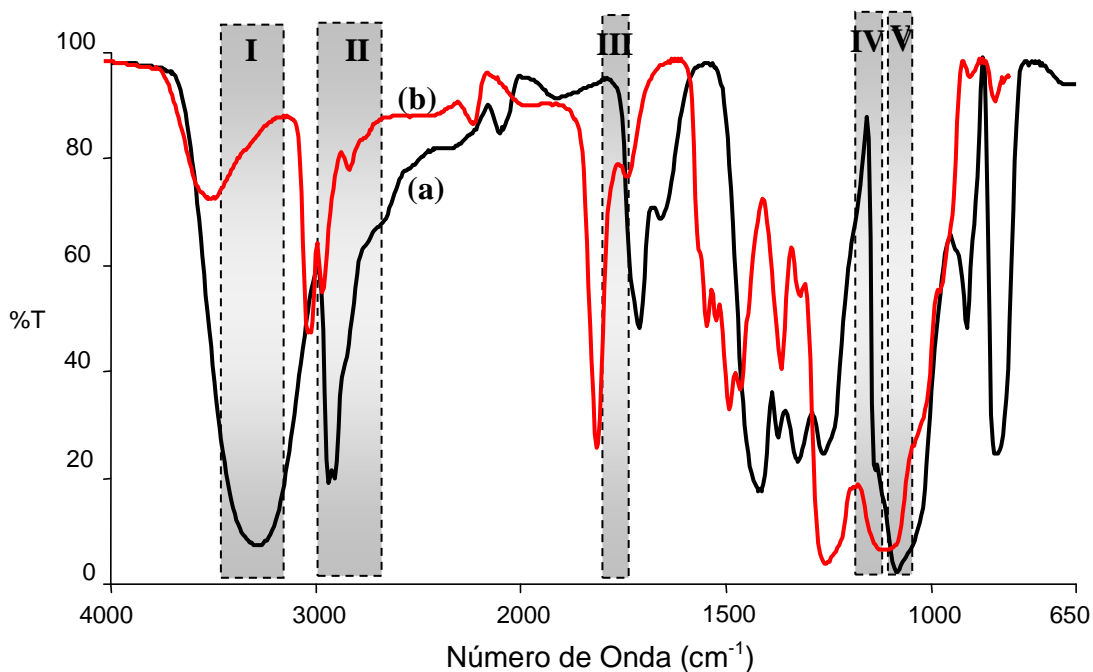


Figura 5.15 Modo vibracional esquemático e freqüências das bandas do PVA e do PVA reticulado com GA: (a) PVA 98-85, (b) PVA/GA/98/85

Na figura 5.16 pode ser observado os espectros dos hidrogéis de PVA reticulados com diferentes concentrações de glutaraldeído. Pode-se observar uma tendência na redução da intensidade da banda de OH em maiores concentrações de glutaraldeído, indicando uma evidência que a reação do PVA com GA ocorre pela formação de pontes acetais entre os grupamentos hidroxilas das cadeias de PVA quando este agente reticulante é usado e catalisado por ácido clorídrico.

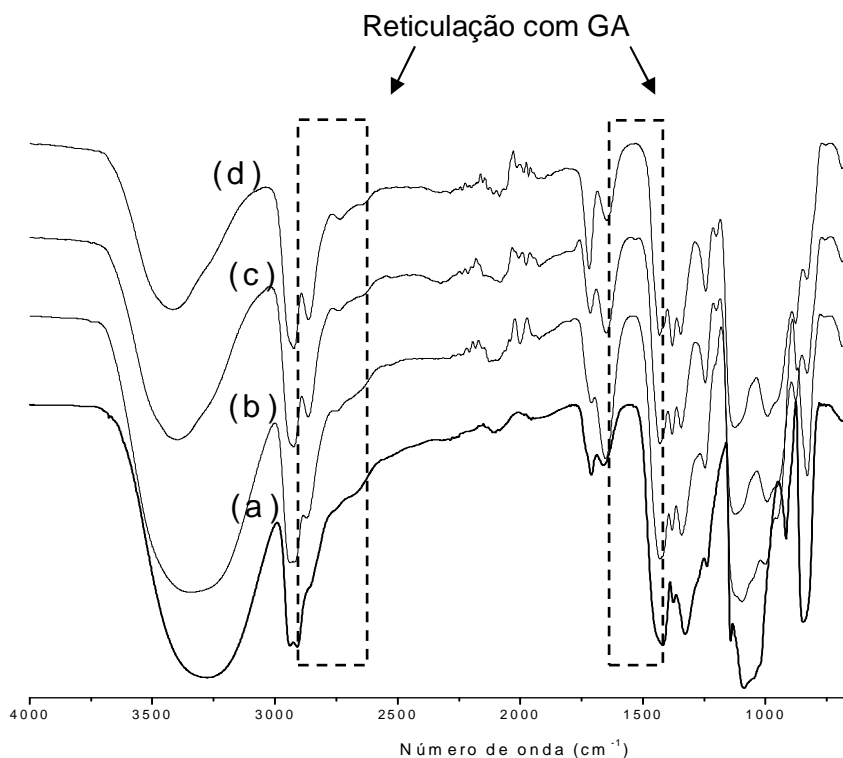


Figura 5.16 Espectro no infravermelho para PVA reticulado com GA (PVA/GA/98/85): (a) 100 PVA (p/p), (b) 100 PVA:12,5 GA (p/p), (c) 100 PVA:25 GA (p/p), (d) 100 PVA:37,5 GA (p/p)

### CORRELAÇÃO DO GRUPO HIDROXILA E PONTES ACETAIS

A figura 5.17 mostra a relação entre a razão  $[PVA]/[GA]$  e o grau de grupos hidroxilas. Esta correlação é calculada através da razão das bandas O-H ( $\nu$  3300  $\text{cm}^{-1}$ ) e  $\text{CH}_2$  do PVA ( $\delta$  1450  $\text{cm}^{-1}$ , que permanece praticamente inalterado). Pode ser observado que uma diminuição da razão do  $[PVA]/[GA]$  resultou em maior grau de reticulação e conseqüentemente redução dos grupos hidroxilas disponíveis, conforme detalhado pelo mecanismo de reação entre as cadeias de PVA com GA catalisado por ácido clorídrico.

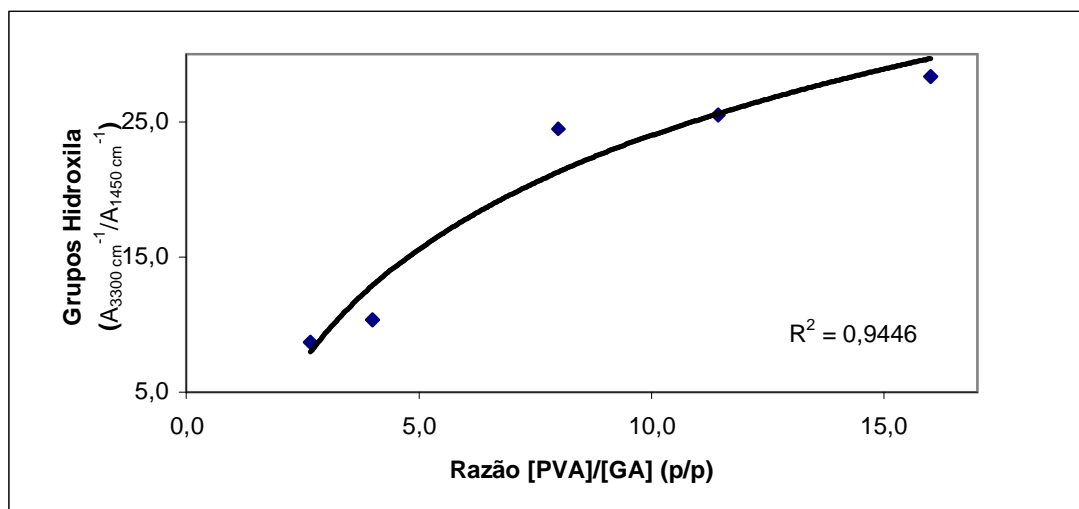


Figura 5.17 Razão [PVA]/[GA] (p/p) associado com os grupos hidroxilas ( $A_{3300 \text{ cm}^{-1}} / A_{1450 \text{ cm}^{-1}}$ )

Em adição, na figura 5.18 foi observado uma diminuição na razão [PVA]/[GA] resultando em maior formação em pontes acetais, e maior reticulação, conforme detalhado pelo mecanismo de reação. Esta concentração foi calculada através da razão das intensidades associadas com as bandas vibracionais do C=O ( $\nu 1710 \text{ cm}^{-1}$ ) e  $\text{CH}_2$  do PVA ( $\delta 1450 \text{ cm}^{-1}$ , que permanece praticamente inalterado).

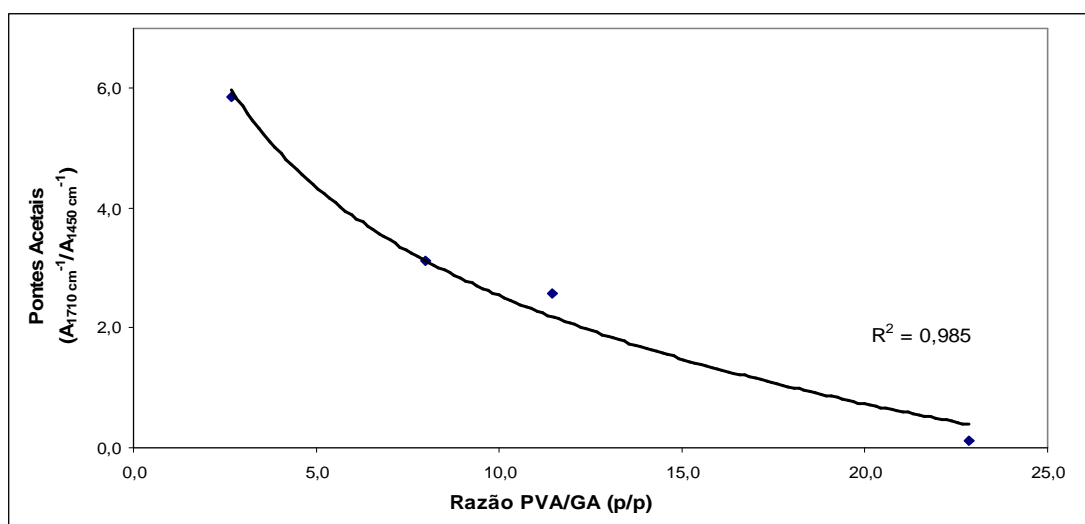


Figura 5.18 Razão [PVA]/[GA] (p/p) associado com pontes acetais ( $A_{1710 \text{ cm}^{-1}} / A_{1450 \text{ cm}^{-1}}$ )



### 5.3.3. PVA SUBMETIDO A RADIAÇÃO GAMA

As figuras 5.19, 5.20 e 5.21 apresentam os espectros FTIR obtidos para o PVA e PVA submetido à radiação gama.

Observam-se diferenças entre os espectros nas regiões C=O ( $1735-1750\text{ cm}^{-1}$ ), C=C ( $1667\text{ a }1640\text{ cm}^{-1}$ ),  $1141\text{ cm}^{-1}$  e C-H dos alcanos ( $2840-3000\text{ cm}^{-1}$ ), este último quando submetido a 25 kGy. No entanto, não podemos concluir que houve uma degradação do PVA com as doses utilizadas neste estudo uma vez que a literatura (BHAT, et al, 2005; ZHANG, 2004) relata degradação quando se observa acentuado decaimento nas bandas OH ( $\nu\ 3330-3340\text{ cm}^{-1}$ ), C-H ( $\nu\ 2942\text{ cm}^{-1}$ ) e C-O ( $\nu\ 1096\text{ cm}^{-1}$ ) assim como o aparecimento de bandas C=O do aldeído ( $\nu\ 1736\text{ cm}^{-1}$ ) e C=C ( $\nu\ 1652\text{ cm}^{-1}$ ) com doses iguais ou superiores a 50kGy.

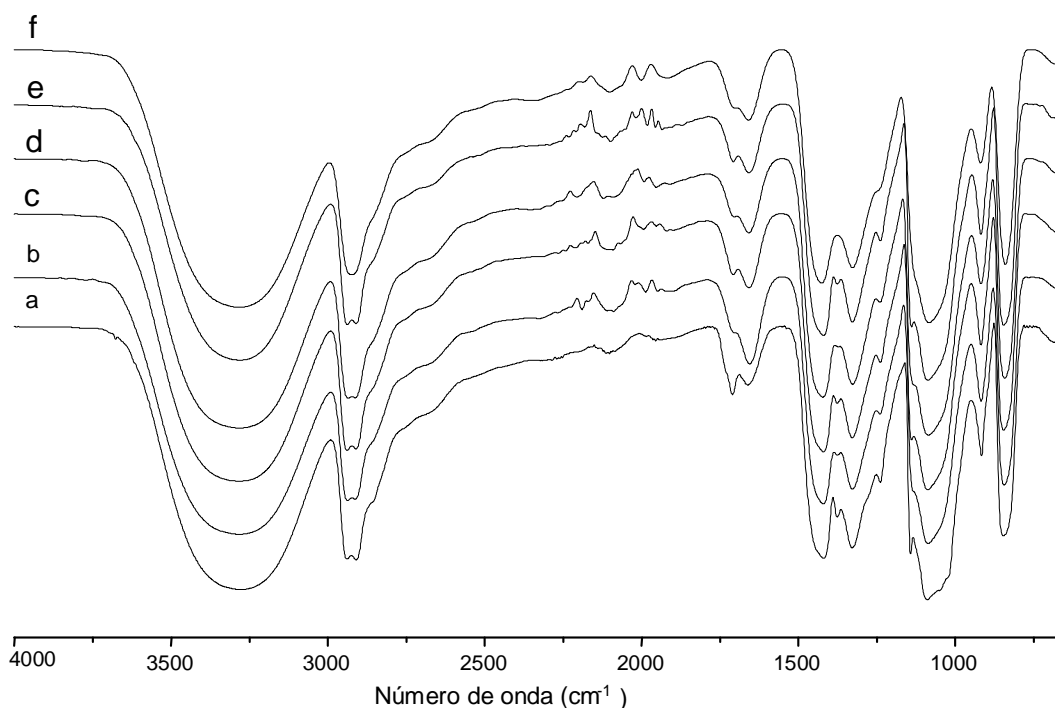


Figura 5.19 Espectros na região do infravermelho ( $4000\text{ cm}^{-1}$  a  $650\text{ cm}^{-1}$ ): (a) PVA, (b) PVA/RAD 5 kGy, (c) PVA/RAD 10kGy, (d) PVA/RAD 15kGy, (e) PVA/RAD 20kGy, (f) PVA/RAD 25kGy.

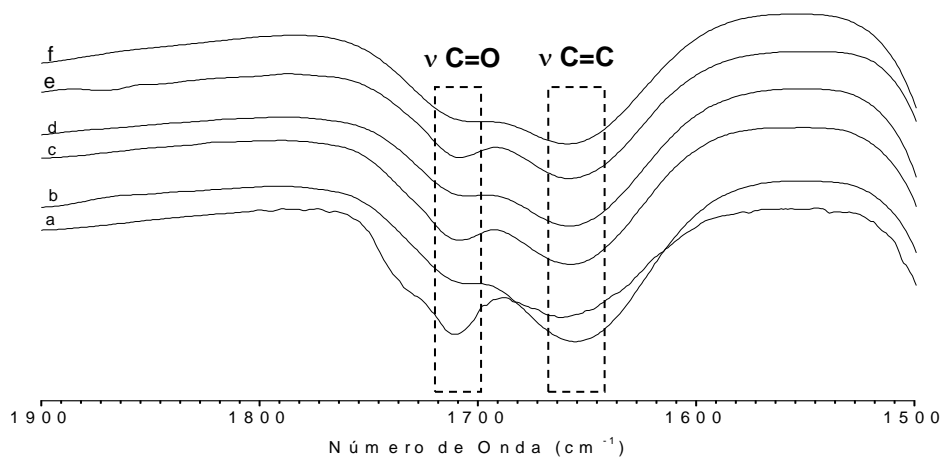


Figura 5.20 Espectros na região do infravermelho (1900  $\text{cm}^{-1}$  a 1500  $\text{cm}^{-1}$ ): (a) PVA; (b) PVA/RAD 5kGy; (c) PVA PVA/RAD 10kGy; (d) PVA/RAD 15kGy; (e) PVA/RAD 20kGy e (f) PVA/RAD 25kGy.

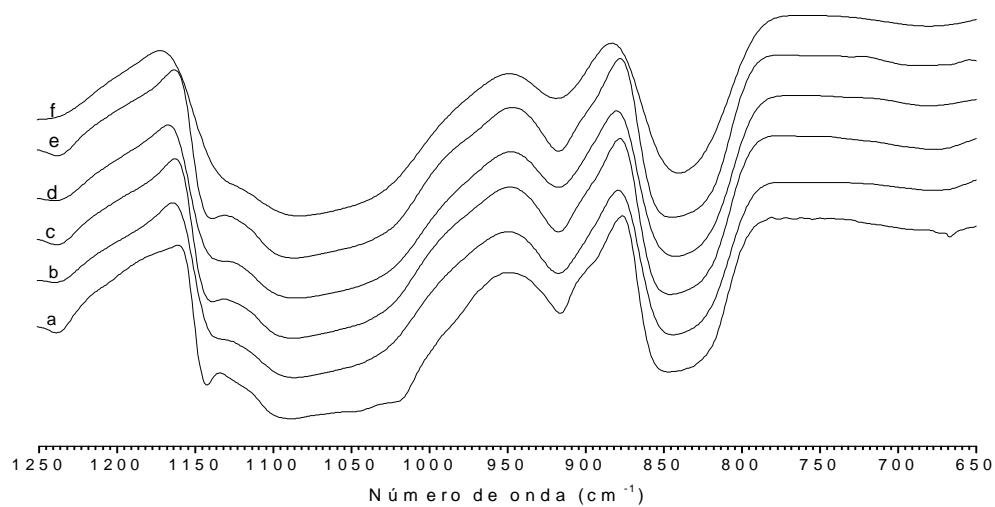


Figura 5.21 Espectros na região do infravermelho (1250  $\text{cm}^{-1}$  a 650  $\text{cm}^{-1}$ ): (a) PVA; (b) PVA/RAD 5kGy; (c) PVA/RAD 10kGy; (d) PVA/RAD 15kGy; (e) PVA/RAD 20kGy e (f) PVA/RAD 25kGy.

### 5.3.4. PVA RETICULADO COM ÁCIDO CÍTRICO SUBMETIDO A RADIAÇÃO GAMA

Foram testadas as concentrações de ácido cítrico (0,4% p/V; 0,8 % p/V, 1,2 % p/V, 2,0 % p/V e 4,0 % p/V) concomitantemente com as doses de 5kGy, 10kGy, 15kGy, 20kGy e 25 kGy. No entanto, a reticulação com ácido cítrico foi mais intensa na concentração de 4,0% p/V sendo esta a concentração de escolha para todos os testes subseqüentes.

As figuras 5.22 e 5.23 apresentam os espectros FTIR obtidos para o PVA e o PVA com ácido cítrico submetido a diferentes doses de radiação gama. Pode-se observar um aumento da intensidade das bandas correspondentes às ligações C=O (1750 a 1735  $\text{cm}^{-1}$ ), indicando que os grupos carboxila do ácido cítrico foram incorporados à cadeia principal do polímero, conforme detalhado pelo mecanismo de reação. A possível interferência de resíduo de ácido cítrico nos espectros foi eliminada através do enxágüe com água MiliQ por 4 dias. Adicionalmente, não foi evidenciada uma correlação entre intensidade do pico de carbonila e a dose de irradiação. De acordo com os perfis demonstrados no FTIR, provavelmente a dose de 5 kGy já seja suficiente para promover a reticulação.

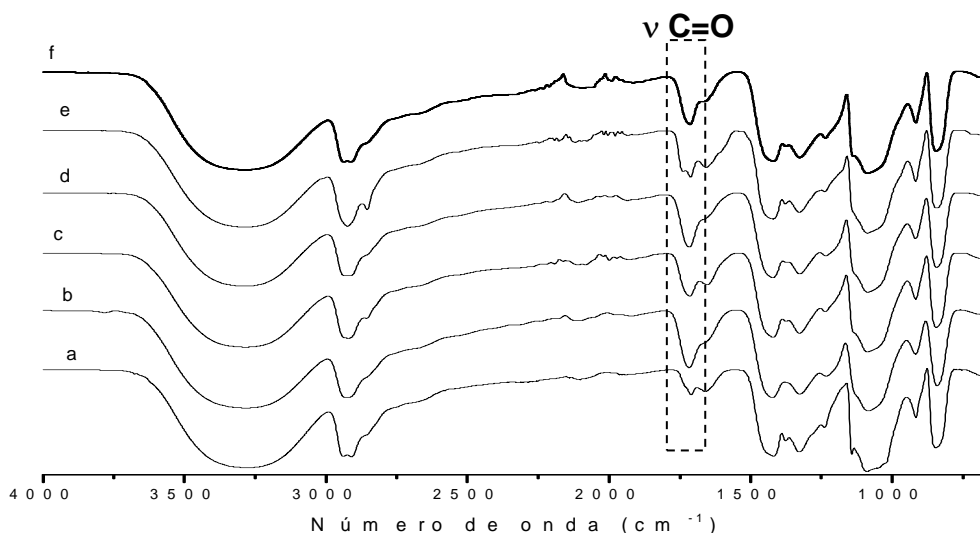


Figura 5.22: Espectros na região do infravermelho ( $4000 \text{ cm}^{-1}$  a  $650 \text{ cm}^{-1}$ ): (a) PVA; (b) PVA/Ac/RAD 5kGy; (c) PVA/Ac/RAD 10kGy; (d) PVA/Ac/RAD 15kGy; (e) PVA/Ac/RAD 20 kGy

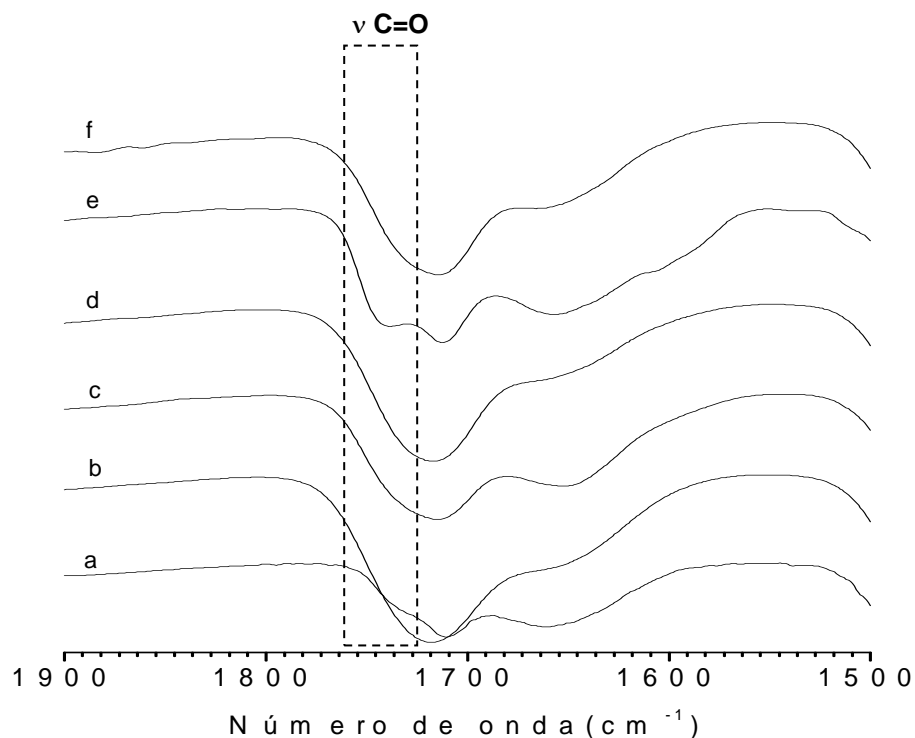


Figura 5.23: Espectros na região do infravermelho ( $1900\text{ cm}^{-1}$  a  $1500\text{ cm}^{-1}$ ): (a) PVA, (b) PVA/Ac/RAD 5kGy; (c) PVA/Ac/RAD 10kGy; (d) PVA/Ac/RAD 15kGy; (e) PVA/Ac/RAD 20 kGy; (f) PVA/Ac/RAD 20 kGy

#### CORRELAÇÃO DA CRISTALINIDADE, GRUPO CARBONILA E GRUPO HIDROXILA

A figura 5.24 apresenta os graus de cristalinidade do PVA, PVA irradiado e PVA irradiado com ácido cítrico. Verificou-se uma redução na cristalinidade após radiação gama. Esta redução pode ser indicativo da presença de produtos de degradação do PVA (aldeídos) uma vez que a cristalinidade está relacionada com o conteúdo de grupos hidroxilas na molécula. A maior cristalinidade para o PVA reticulado com ácido cítrico pode estar relacionado com os grupos hidroxilas do ácido cítrico.

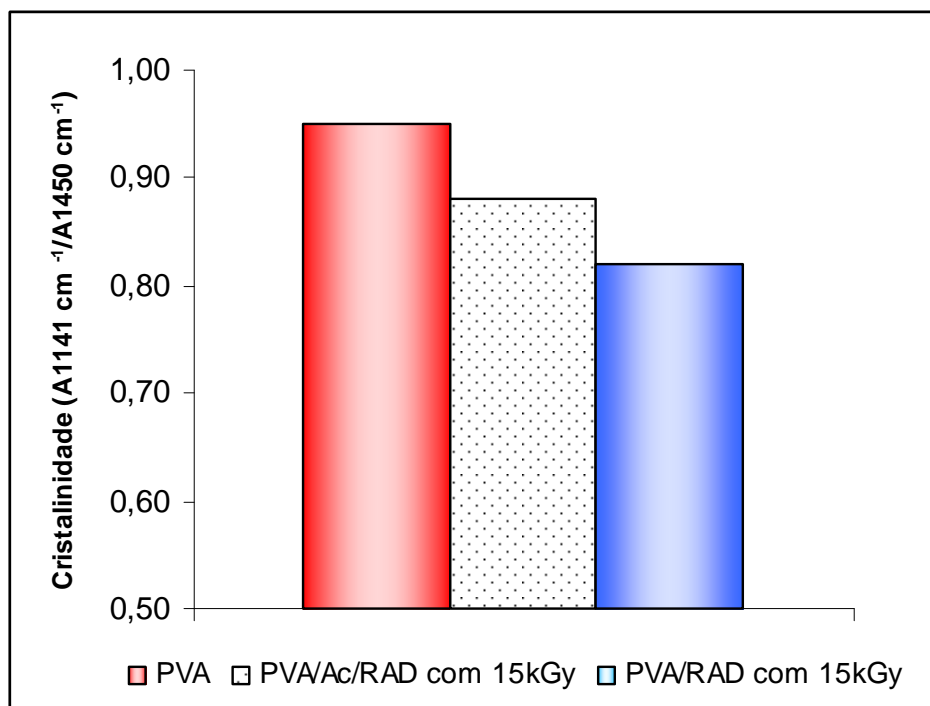


Figura 5.24 Comparação da cristalinidade para o filme PVA e para os hidrogéis de PVA

A figura 5.25 compara os grupos carbonilas para o PVA, PVA irradiado e para o PVA irradiado com ácido cítrico. Como esperado, pode-se verificar que a relação é maior para o hidrogel irradiado com ácido cítrico provavelmente em função da incorporação dos grupos carboxilas na cadeia principal do polímero. Os grupos carbonilas do PVA se devem aos grupamentos carbonilas provenientes do grupo acetato, uma vez que o polímero utilizado é 98% hidrolisado, ou seja, possui 2% de grupamentos acetatos.

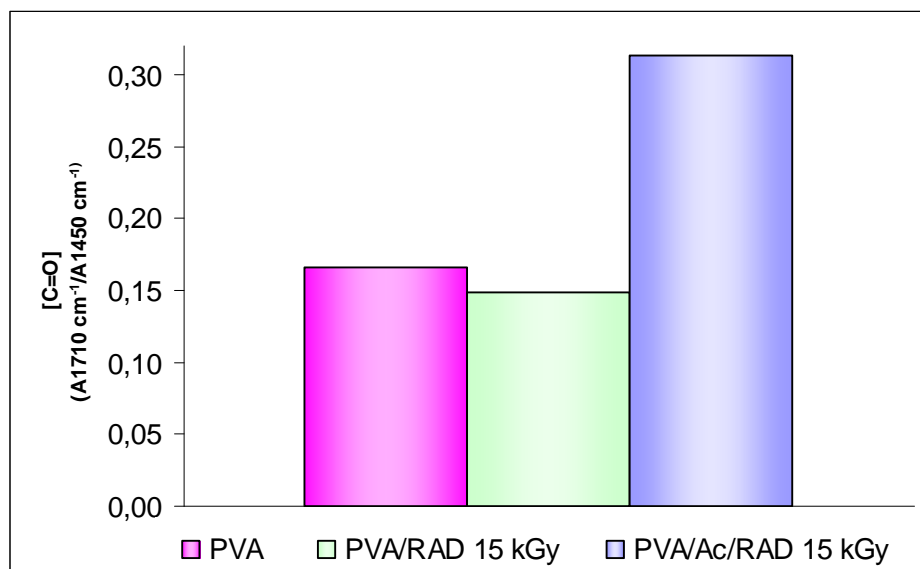


Figura 5.25 Comparação dos grupos carbonilas para o filme PVA e para os hidrogéis de PVA

A figura 5.26 compara os grupos hidroxilas para o PVA, PVA irradiado e para o PVA irradiado com ácido cítrico. Observa-se que a relação é maior para o hidrogel irradiado com ácido cítrico, em função da presença dos grupos hidroxilas provenientes do ácido cítrico. Não foram verificadas alterações relevantes com o aumento das doses de radiação gama utilizada.

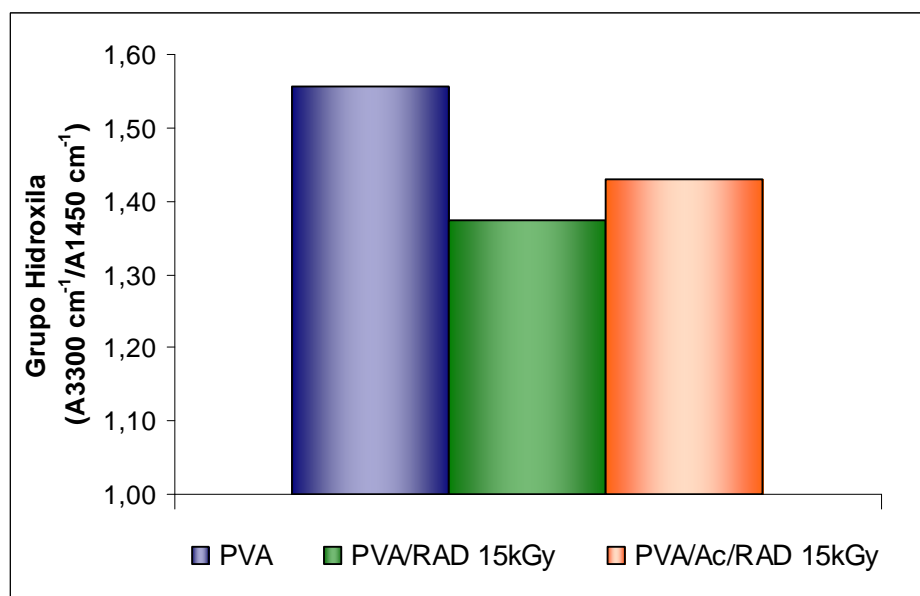


Figura 5.26 Comparação dos grupos hidroxila para o filme PVA e para os hidrogéis de PVA

## 5.4. INCHAMENTO

### 5.4.1. PVA E PVA RETICULADO COM GA

As figuras 5.27 e 5.28 mostram os perfis de inchamento para o PVA (PVA 98-85) e para o PVA reticulado com GA (PVA/GA/98/85 na razão de 100:25 (p/p)) sob diferentes pH's (3, 6 e 9).

Comparando as figuras 5.27 e 5.28 foi observado que uma diminuição nos grupos hidroxilas verificados no FTIR após a reação de reticulação reduziu significativamente a afinidade dos polímeros pela água resultando na redução da taxa de inchamento.

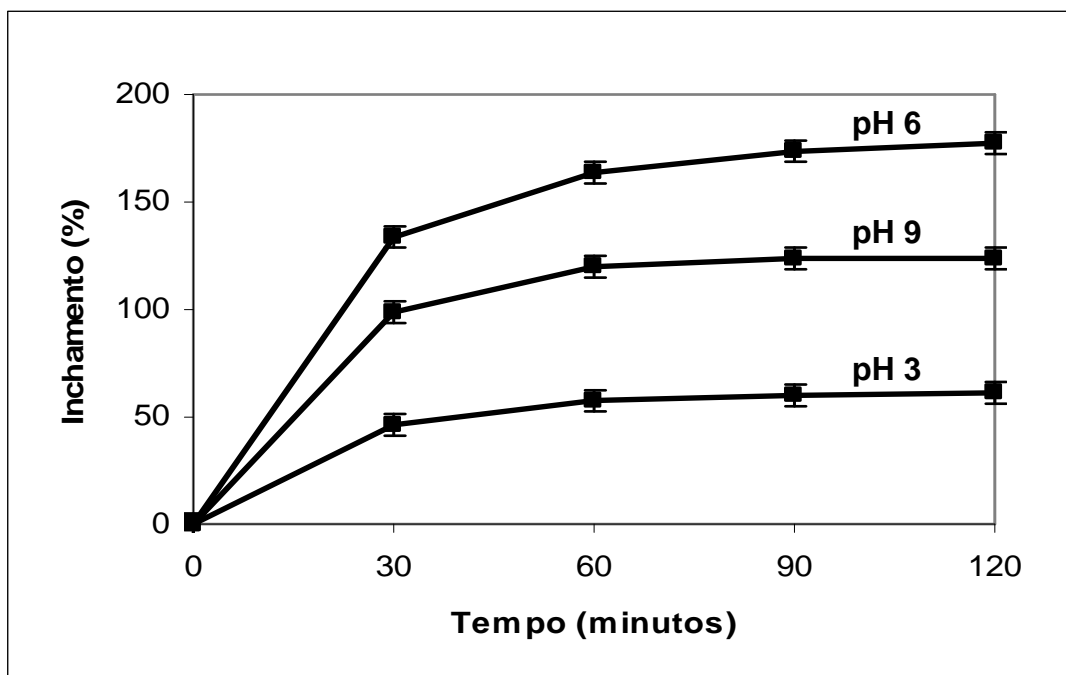


Figura 5.27 Perfil de inchamento do PVA 98-85.

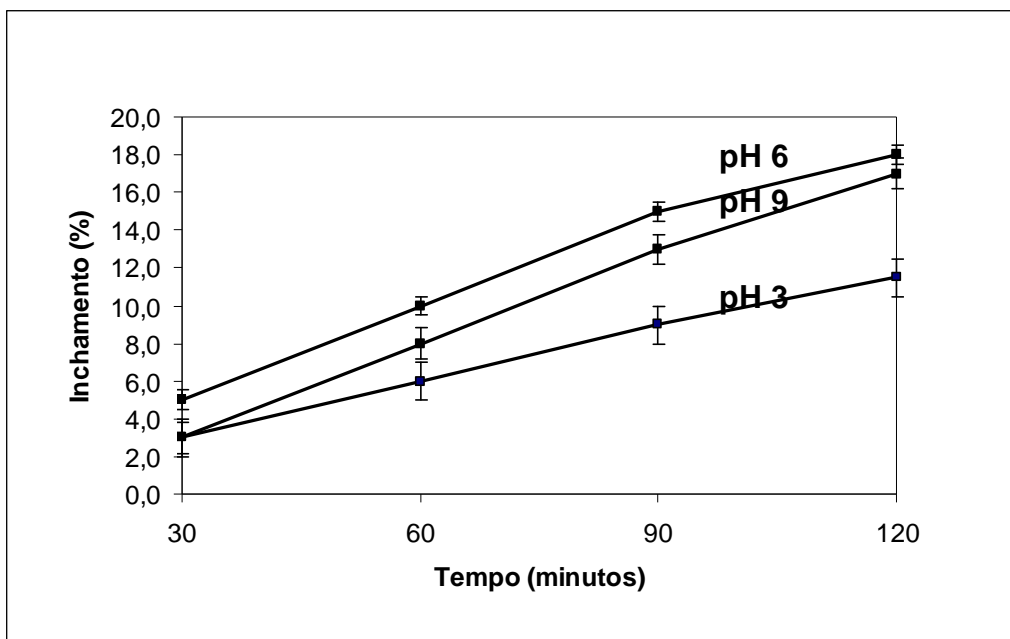


Figura 5.28 Perfil de inchamento do PVA/GA/98/85 razão 100:25 (p/p).

A figura 5.29 compara os perfis de inchamento do filme de PVA e do hidrogel de PVA reticulado com GA quando submetido a diferentes pHs. Embora BODUGOZ (1999) reporte que o PVA tenha um comportamento quase neutro frente ao estímulo de diferentes pH's, foi observado que o PVA e hidrogéis derivados de PVA apresentaram comportamento pH sensível. A figura também indica que o aumento do pH de 6 para 9 resultou em uma diminuição na taxa de difusão da água.

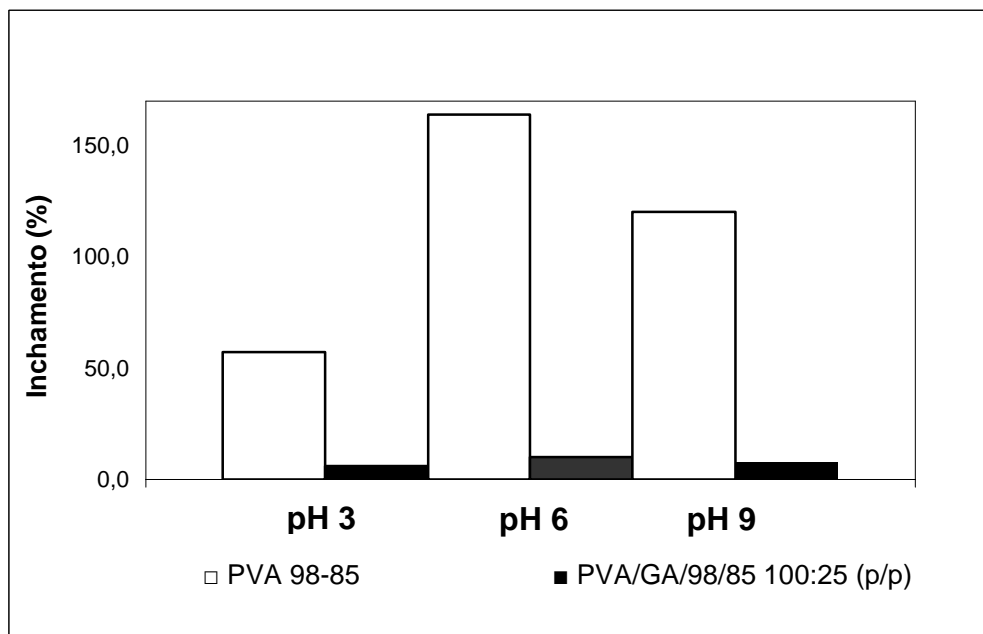


Figura 5.29 Inchamento do PVA 98-85 e PVA/GA/98/85 100:25 (p/p) em 60 minutos.



## 5.4.2. PVA IRRADIADO E PVA RETICULADO COM ÁCIDO CÍTRICO E RADIAÇÃO GAMA

### 5.4.2.1. PVA IRRADIADO

A figura 5.30 apresenta o perfil de inchamento para o PVA (PVA-98-85) submetido às doses de 5, 15 e 25 kGy nos pH's 3, 6 e 9. Para todos os experimentos, observa-se maior inchamento para o pH 6 e menor para o pH 3. Para cada faixa de pH não foram observadas grandes variações nos perfis de inchamento, quando submetidos às diferentes doses de radiação gama, conforme demonstrado na figura 5.31. Isto reforça a hipótese de que as doses testadas de radiação não influenciam no perfil de inchamento.

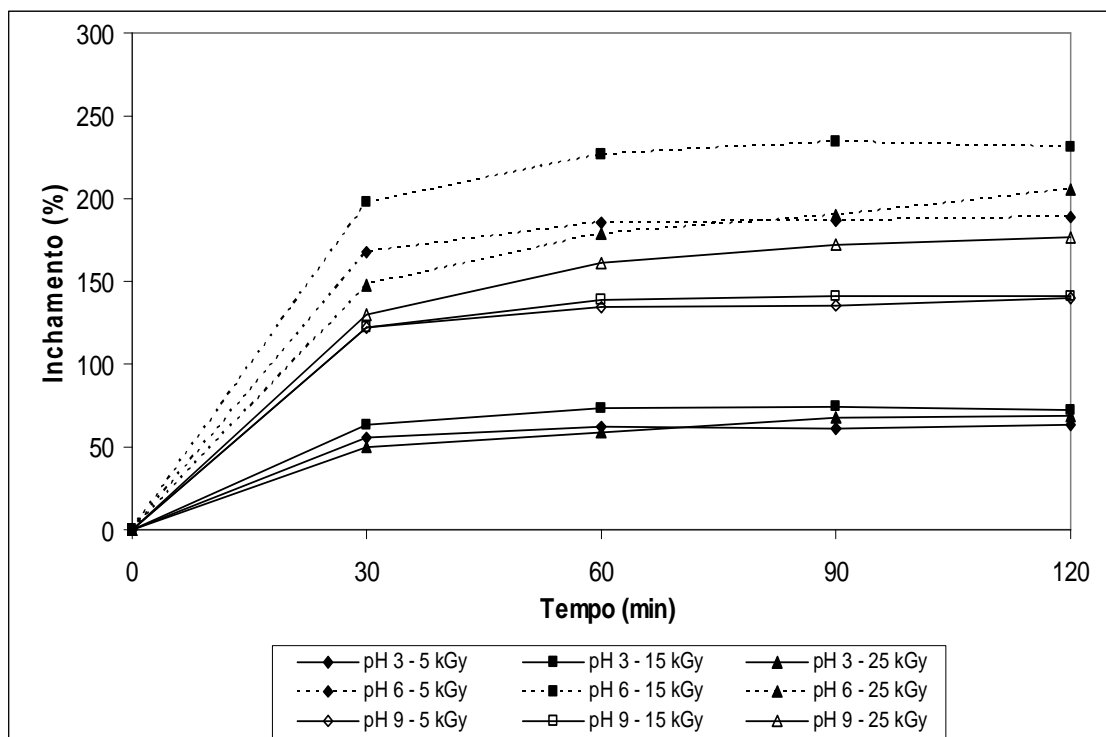


Figura 5.30 Perfil de inchamento para o PVA irradiado

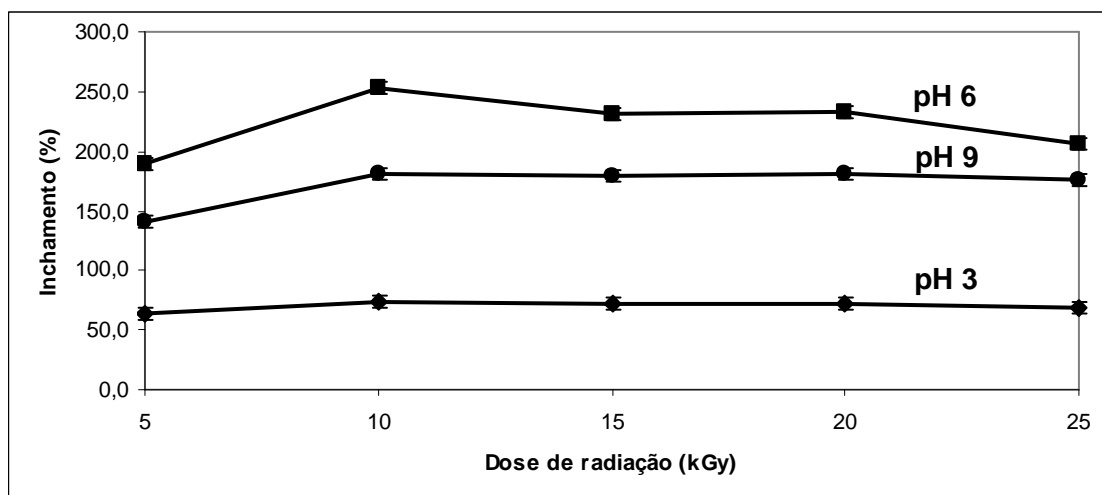


Figura 5.31 Perfil de inchamento, após 120 minutos, para hidrogéis de PVA submetidos a diferentes doses de radiação.

#### 5.4.2.2. PVA RETICULADO COM ÁCIDO CÍTRICO E RADIAÇÃO GAMA

A figura 5.32 apresenta o perfil de inchamento para o PVA (PVA-98-85) reticulado com ácido cítrico e irradiado nas doses de 5, 15 e 25 kGy, nos pH's 3, 6 e 9. Assim como na figura 5.30, observa-se o maior inchamento para o pH 6 e menor para o pH 3. Dentro de cada faixa de pH também não foram observadas grandes diferenças nos inchamentos em diferentes doses de radiação gama conforme mostrado na figura 5.33.

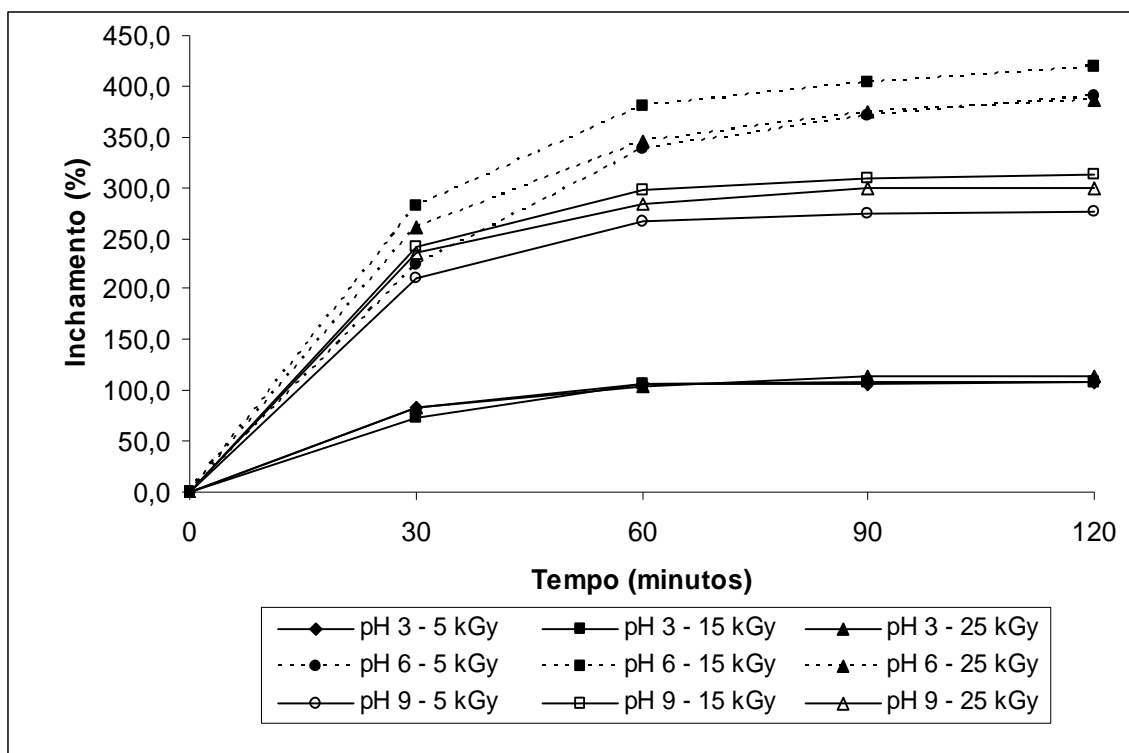


Figura 5.32 Perfil de inchamento para o PVA irradiado com ácido cítrico (4% p/V).

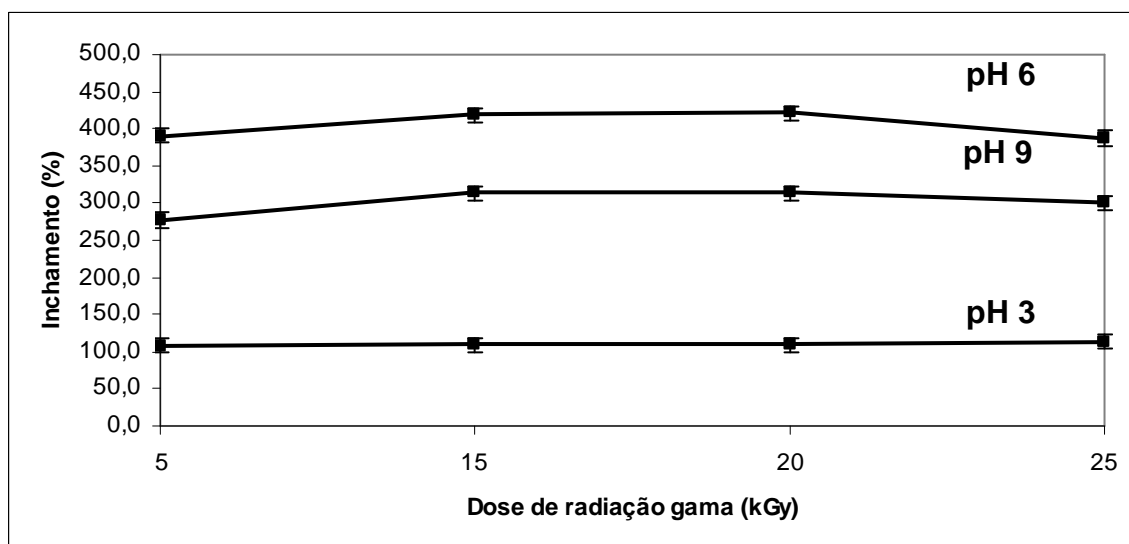


Figura 5.33 Perfil de inchamento para PVA irradiado com ácido cítrico (4% p/V) após 120 minutos de inchamento.

A figura 5.34 apresenta os resultados de inchamento para PVA reticulado com ácido cítrico e irradiado com 15 kGy, nos pH 3, 6 e 9. Considerando os pKas do ácido cítrico (3,15 (pKa<sub>1</sub>); 4,77 (pKa<sub>2</sub>) e 5,19 (pKa<sub>3</sub>)), sugere-se que ocorra a desprotonação dos

grupos carbonila com o aumento do pH, e em consequência, a repulsão entre as cargas negativas, resultando em maior inchamento no pH 6. Os resultados para o pH 9 são menores que pH 6 devido a neutralização das cargas negativas dos grupos carbonila pelo aumento da força iônica.

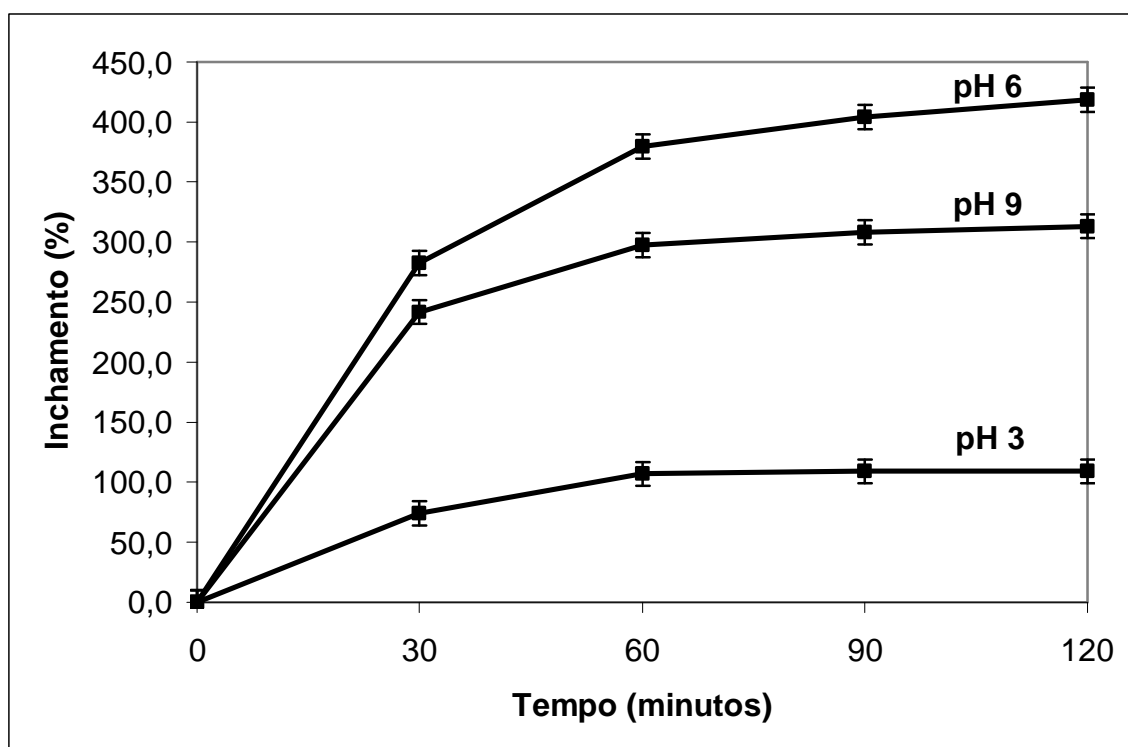


Figura 5.34 Perfil de inchamento para PVA irradiado com ácido cítrico (4% p/V).

A figura 5.35 compara os resultados de inchamento do PVA não irradiado com o PVA irradiado com ácido cítrico. O aumento expressivo do inchamento deste último pode ser atribuído ao aumento da hidrofiliabilidade do hidrogel devido à ligação dos grupos funcionais como hidroxila e/ou carboxílicos à cadeia principal do polímero. A caracterização pelo FTIR dos hidrogéis de PVA contendo ácido cítrico revelou a presença destes dois grupamentos químicos.

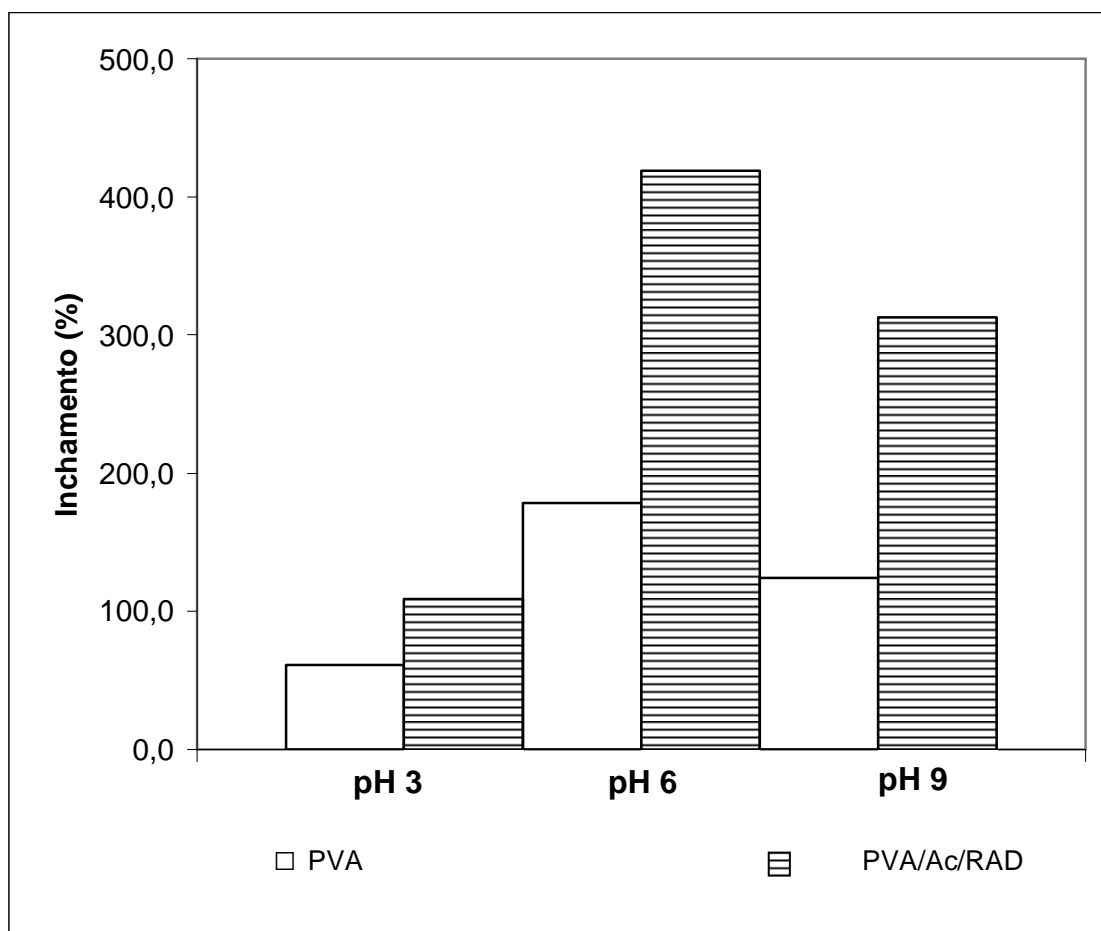


Figura 5.35 Comparativo de inchamento do PVA não irradiado PVA irradiado com ácido cítrico (4% p/V), após 120 minutos de inchamento.

A figura 5.36 compara os resultados de inchamento do PVA não irradiado, PVA irradiado com 15 kGy e PVA reticulado com ácido cítrico e irradiado com 15 kGy. É notável o aumento do inchamento para o PVA contendo ácido cítrico e radiação gama quando comparado com outros sistemas. Nos hidrogéis contendo ácido cítrico, diferentemente dos demais, existem grupamentos hidrofílicos (hidroxila e carbonila) responsáveis pela entrada de solvente (água) na matriz polimérica, além da repulsão eletrostática da desprotonação da carbonila.

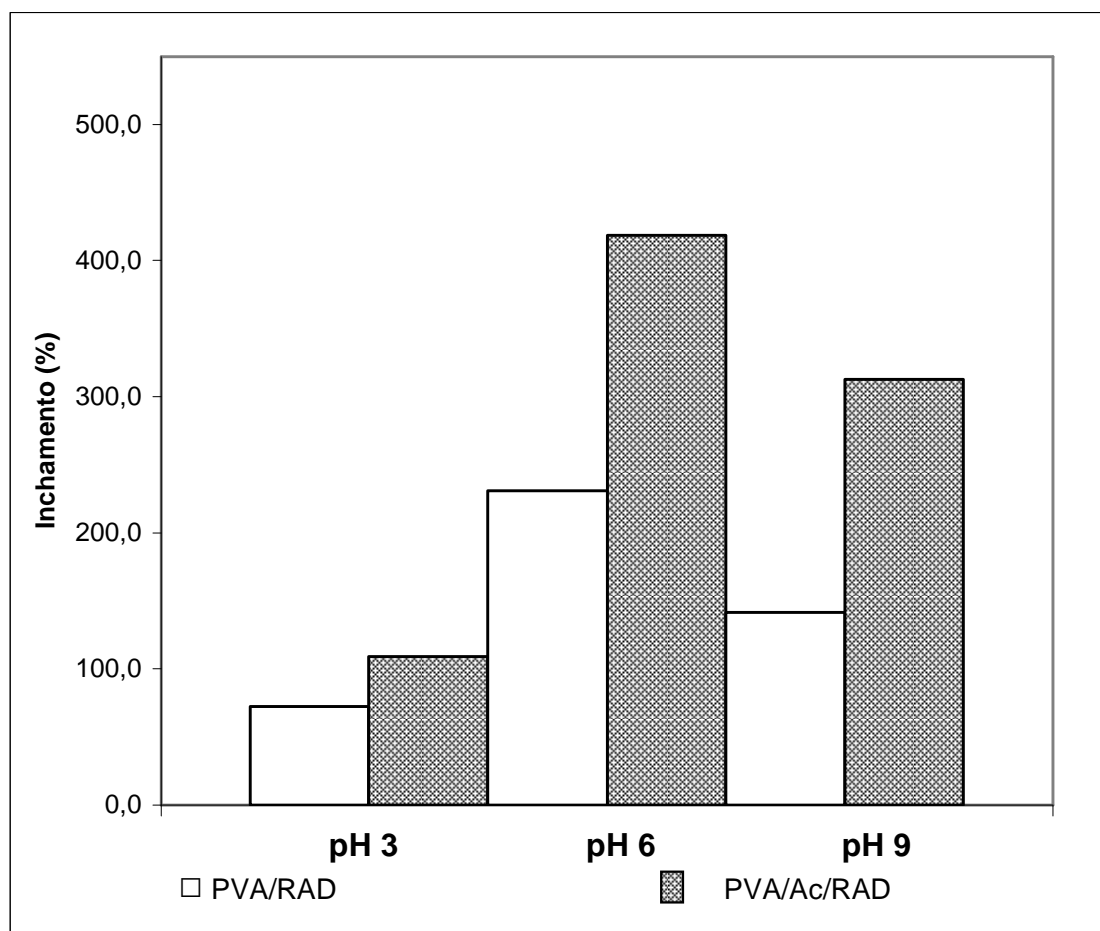


Figura 5.36 Comparativo de inchamento do PVA irradiado e PVA irradiado com ácido cítrico (4% p/V), após 120 minutos de inchamento.

### 5.5. CARACTERIZAÇÃO DA MESALAZINA

A figura 5.37 apresenta o espectro típico para a mesalazina. Foi observado a superposição de uma série de bandas na região entre  $2000\text{ cm}^{-1}$  a  $3500\text{ cm}^{-1}$ . Em  $3650\text{-}3400\text{ cm}^{-1}$ , a banda está relacionada ao estiramento O-H do anel aromático; em  $3100\text{-}2600\text{ cm}^{-1}$  a banda está relacionada com a deformação axial de N-H; em  $3130\text{-}3070\text{ cm}^{-1}$  ao estiramento C-H do anel aromático; em  $3510\text{-}3460\text{ cm}^{-1}$  ao estiramento N-H da amina aromática; entre  $1750\text{-}1725\text{ cm}^{-1}$  ao estiramento de C=O e em  $1615\text{-}1580\text{ cm}^{-1}$  ao estiramento C=C-C do anel aromático (Silverstein, et.al (1991); Coates, J. (2000)).

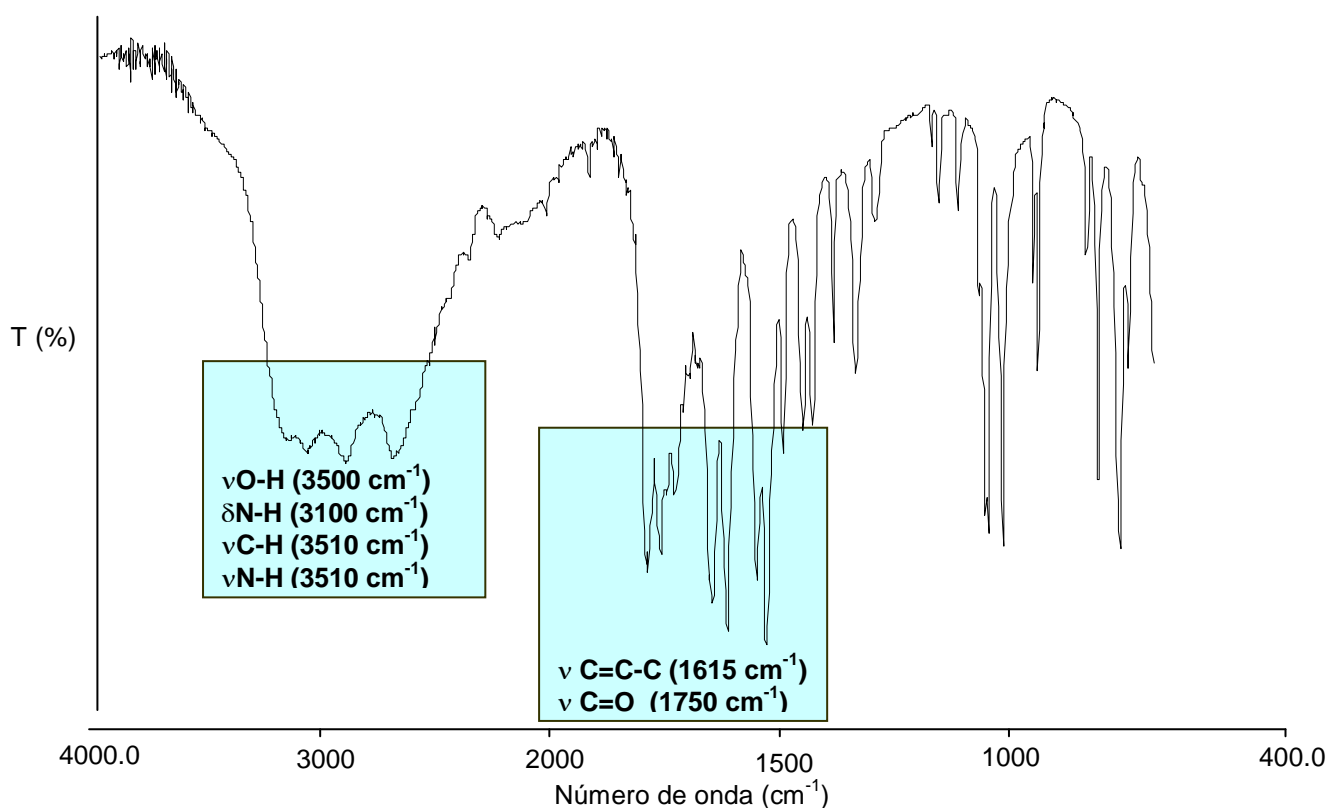


Figura 5.37: Espectros na região do infravermelho ( $4000\text{ cm}^{-1}$ -  $400\text{ cm}^{-1}$ ) para a mesalazina

## 5.6. LIBERAÇÃO *IN VITRO*

### 5.6.1. PADRONIZAÇÃO DO MÉTODO DE ANÁLISE DA MESALAZINA POR ESPECTROSCOPIA ULTRAVIOLETA

A figura 5.38, apresenta os perfis espectrofotométricos no comprimento de onda de 300 nm, nos diferentes pH's. Esta foi preparada na concentração de 0,0125 mg/mL, diluída em solução tampão fosfato pH 3, 6 e 9. Pode-se verificar a seletividade da técnica para a droga estudada pois não foram verificados outros picos no espectro no comprimento em questão.

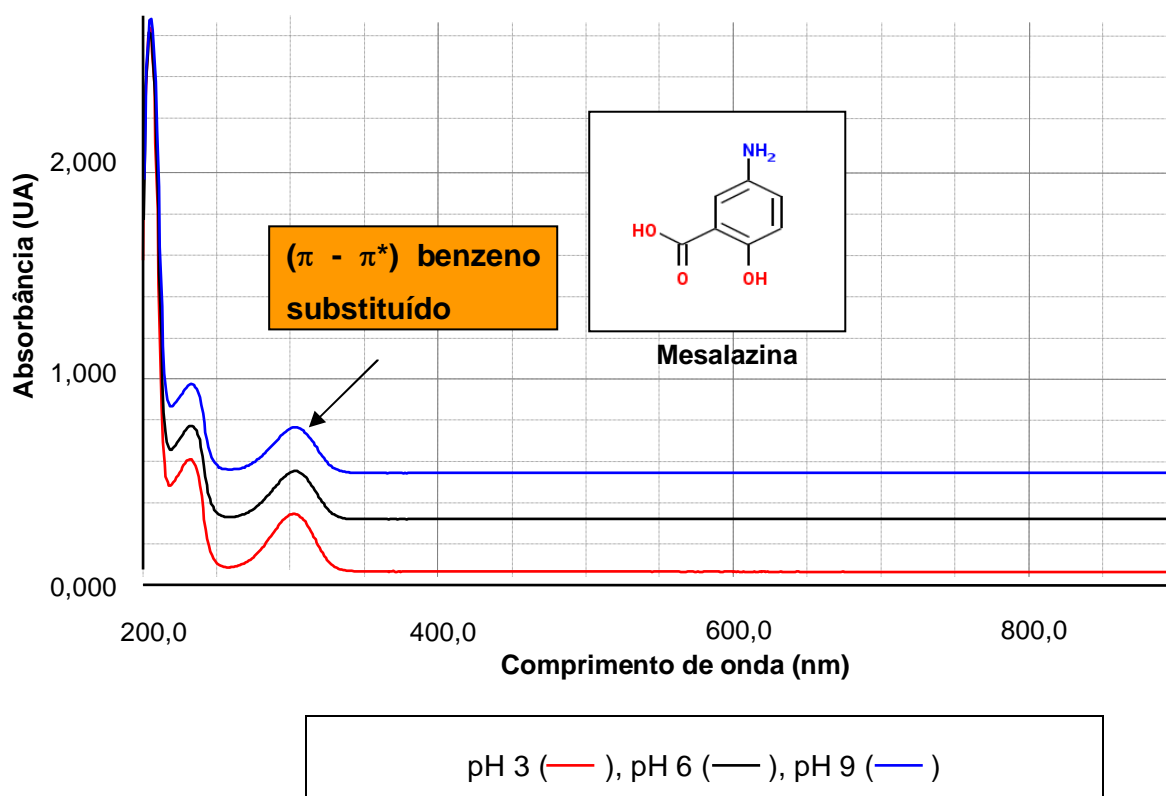


Figura 5.38 Espectro da solução de mesalazina diluída (0,0125 mg/mL) em solução tampão fosfato em diferentes pH's.

A linearidade entre as absorbâncias e concentrações conhecidas de mesalazina foi determinada a partir das curvas de calibração podendo ser visualizadas nas figuras 5.39, 5.40 e 5.41. Os resultados da regressão linear demonstram que existe uma alta correlação linear entre as variáveis estudadas no intervalo de 0,0050 mg/mL a 0,0250 mg/mL.



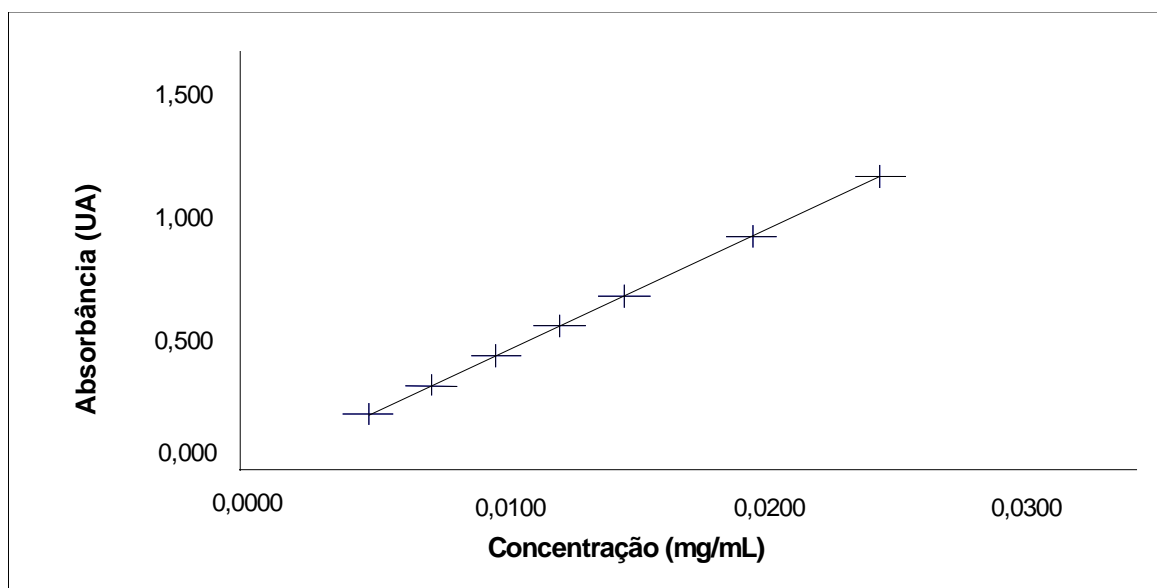


Figura 5.39 Representação gráfica da curva de mesalazina por espectroscopia no UV em tampão fosfato pH 3,0

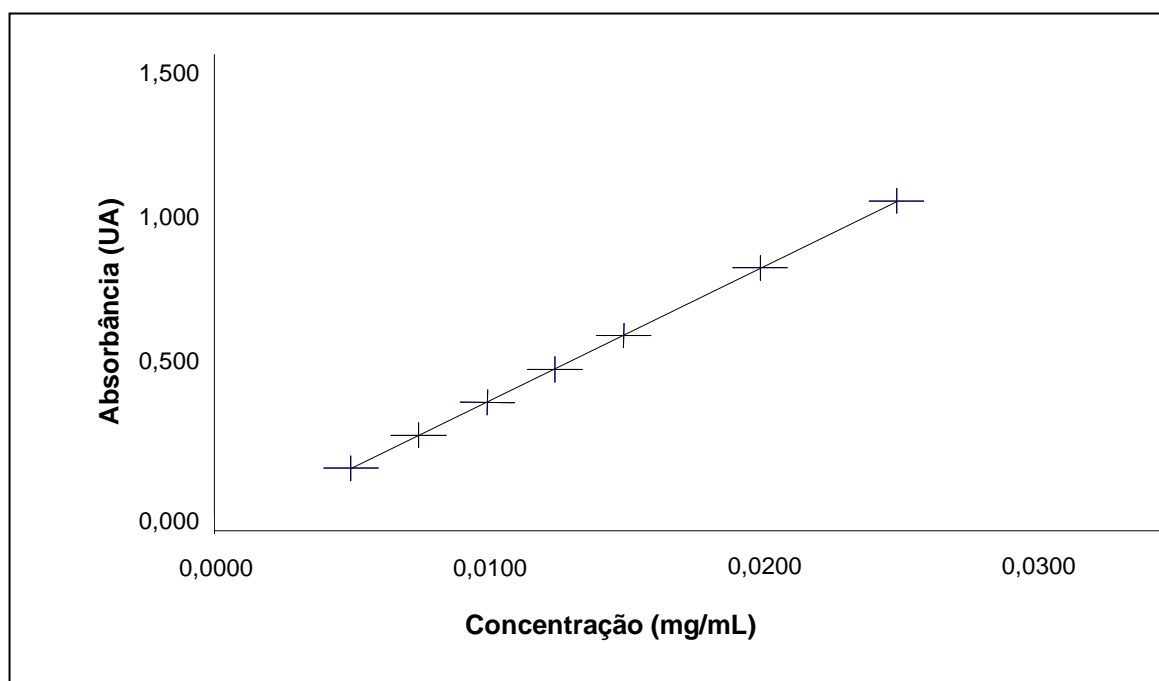


Figura 5.40 Representação gráfica da curva de mesalazina por espectroscopia no UV em tampão fosfato pH 6,0

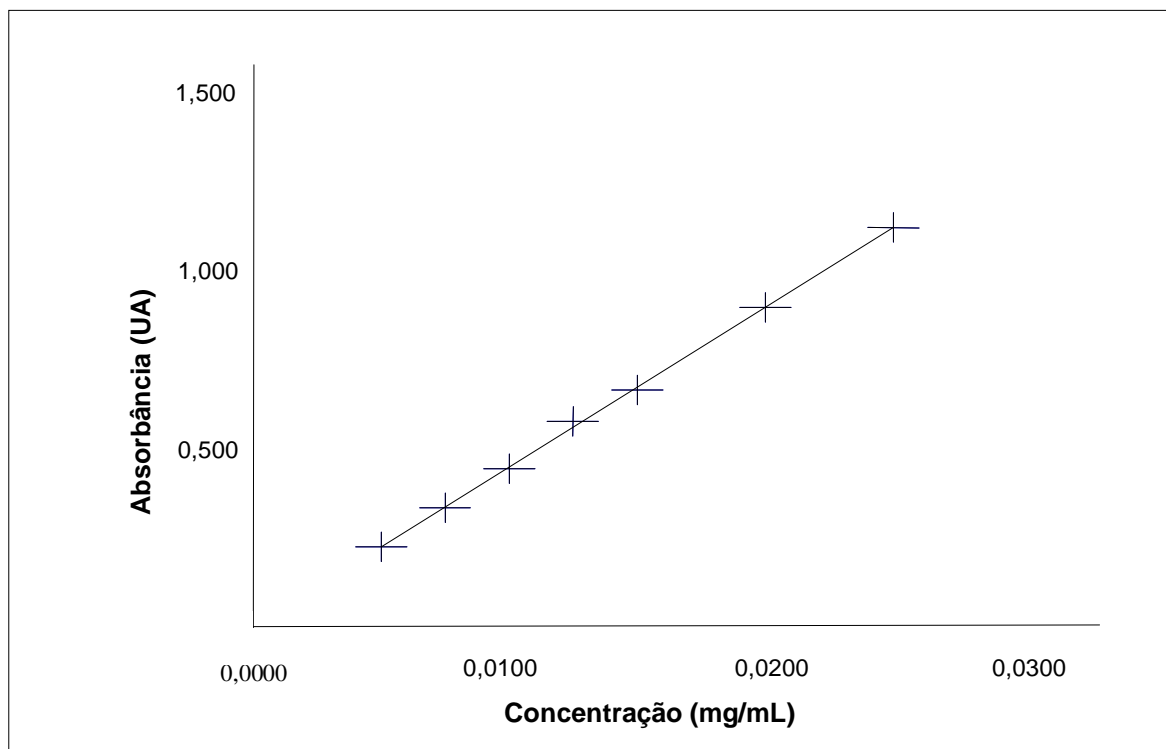


Figura 5.41 Representação gráfica da curva de mesalazina por espectroscopia no UV em tampão fosfato pH 9,0

#### 5.6.2. PERFIL DE LIBERAÇÃO *IN VITRO*

A tabela 5.5 mostra os resultados de doseamento da mesalazina quando incorporado ao PVA não reticulado. Os dados mostram que, após 2 horas de ensaio, grande parte do fármaco já se encontra no meio, ou seja, aproximadamente 84% em pH 6 e 57% em pH 3.

Tabela 5.5 Percentual de liberação da mesalazina incorporado no PVA não reticulado, após 2 horas de ensaio *in vitro*

pH	Percentual de Liberação (%)
3	57,2 ± 6,0
6	83,8 ± 4,0
9	76,1 ± 6,0

Na figura 5.42 está apresentado o resultado de liberação *in vitro* da mesalazina para o hidrogel de PVA com GA. Como resultado do processo de reticulação observa-se um comportamento pH sensível ao longo do estudo de 70 horas. Evidencia-se que a liberação em pH 3 é nitidamente menor quando comparado com os demais pH's. Além disto, observa-se uma modulação desta liberação se comparado com o PVA não reticulado.

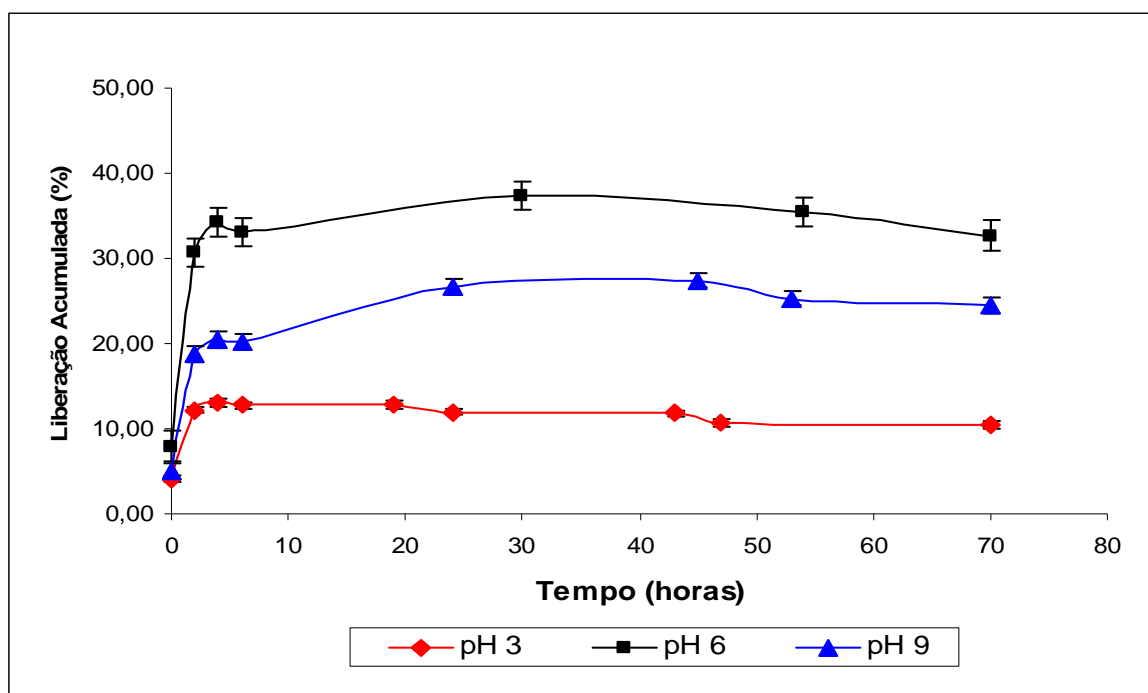


Figura 5.42 Teste de liberação *in vitro* para PVA reticulado com GA e incorporado com mesalazina em diferentes pH's.

Os possíveis mecanismos envolvidos no processo de inchamento do PVA reticulado com GA não estão totalmente claros, entretanto, conforme ressaltaram MOOTER, et al. (2003), alguns processos estão envolvidos: penetração do meio de liberação no interior da rede polimérica, dissolução do fármaco disperso, efeito de inchamento na permeabilidade da matriz polimérica tanto pelo fármaco quanto pelo meio e liberação do fármaco do hidrogel sob condições de inchamento. Além do mais, a incorporação do fármaco durante a reticulação do hidrogel retarda consideravelmente a liberação do fármaco quando comparado ao método de carregamento da droga por difusão.

## 6. CONCLUSÕES

- As propriedades reológicas de uma solução aquosa de PVA foram principalmente determinadas pelo equilíbrio das ligações de hidrogênio entre as cadeias poliméricas e entre as cadeias poliméricas e as moléculas da água. Este equilíbrio pode ser alterado pelo grau de hidrólise ou a massa molar do polímero.
- Os espectros do infravermelho para o PVA, PVA reticulado com glutaraldeído e PVA reticulado com ácido cítrico/radiação gama, demonstraram que o procedimento experimental desenvolvido neste trabalho foi adequado para a obtenção dos hidrogéis.
- A incorporação do ácido cítrico na cadeia de PVA utilizando radiação gama foi eficiente. Os resultados de inchamento foram muito maiores para este sistema quando comparado com o hidrogel de PVA reticulado com glutaraldeído.
- Considerando os resultados da incorporação e liberação *in vitro* do fármaco no PVA reticulado com GA, os hidrogéis podem ser considerados sistemas promissores na vetorização de drogas cólon-específicas, evitando a liberação prematura do fármaco no meio ácido.

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANSEL, H.C., et.al. Farmacotécnica: formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos. São Paulo: Editorial Premier, 1999.

AJJI, ZAKI. Preparation of poly(vinyl alcohol) hydrogels containing citric or succinic acid using gamma radiation. **Radiation Physics and Chemistry**, n.74, p.36-41, 2005.

AURORA, J., et al. Colonic Drug Delivery Challenges and Opportunitites - An Overview. **European Gastroenerology Review**, v.1, p.1-6, 2006.

BAJPAI, S.K., et. al. A Novel Approach to Study Enzymatic Degradation of Ter-polymeric Beads for Gastrointestinal Drug Delivery : Synthesis and Characterization. **Journal of Bioactive and Compatible Polymers**, v.21, p.237-255, 2006.

BHAT N.V, et. al. Effect of gamma radiation on the structure and morphology of polyvinyl alcohol films. **Nuclear Instruments and Methods in Physics Research**, n.237, p.585-592, 2005.

BRAZEL, C.S., et. al. Mechanisms of solute and drug transport in relaxing, swellable, hydrophilic glassy polymers. **Polymer**, n.40, p.3383-3398,1999.

BRISCOE B., et. al. On the effects of water solvency towards non-ionic polymers. **Proc. R. Soc. Lond. A**, v.455, p.737-756, 1999.

BRISCOE B., et. al. The effects of hydrogen bonding upon the viscosity of aqueous poly(vinyl alcohol) solutions. **Polymer**, v.41, p.3851-3860, 2000.

BUGADA, Daniele C, et. al. Characterization of Poly(vinyl Alcohol). **Journal of Applied Polymer Science**, v.30, p.4137-4147, 1985.

COATES, J. **Interpretation of Infrared Spectra, A Practical Approach**. Chichester: R.A. Meyers, p. 10815-10837, 2000.

GOHIL, J. M., Bhattacharya, Ray P. Studies on the Cross-linking of Poly (vinyl alcohol). **Journal of Polymer Research**, v.13, p.161-169, 2006.

GOODMAN, S.L.; GILMAN, A.F.; et.al. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 9.ed. Chile: McGraw Hill Interamericana Editores S.A, 1996.

GUPTA, P., et. al. Hydrogels: from controlled release to pH-responsive drug delivery. **Drug Discovery Today**, n.10, p.569-579, 2002.

GUTOWSKA, A., et. al. Squeezing hydrogels for controlled oral drug delivery. **Journal of Controlled Release**, v.48, p.141-148, 1997.

HE, H., et. al. Design of a novel hydrogel-based intelligent system for controlled drug release. **Journal of Controlled Release**, v.95, p.391-402, 2004.

HENNINK, W.E, et. al. Novel crosslinking methods to design hydrogels. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v.54, p.13-36, 2002.

HICKEY, A. S, et. al. Solute diffusion in poly(vinyl alcohol)/poly(acrylic acid) composite membranes prepared by freezing/thawing techniques. **Polymer**, v.38, n.24, p.5931-5936, 1997.

HOFFMAN, A., et. al. Hydrogels for biomedical applications. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v.43, p.3-12, 2002.

JABBARI, Esmail, et. al. Swelling behavior of acrylic acid hydrogels prepared by gamma radiation crosslinking of polyacrylic acid in aqueous solution. **European Polymer Journal**, n.36, p.2685-2692, 2000.

KOPECEK, J., et. al. Polymers for colon-specific drug delivery. **Journal of Controlled Release**, n.19, p.121-130, 1992.

LANGER, R.S; PEPPAS, N.A. Present and future applications of biomaterials in controlled drug delivery systems. **Biomaterials**, v.2, p.201-214, 1981.

LANGER, R. Drug Delivery and Targeting. **Nature**, v.392, p.5-10, 1998.

LOWMAN, A.M. **Smart Pharmaceuticals**. Disponível em: <  
<http://www.gatewaycoalition.org/files/NewEh/htmls/lowman.pdf>> Último acesso em: 20 fev.  
2007.

MALLAPRAGADA, Surya K.; PEPPAS, N.A. Dissolution Mechanism of Semicrystalline Poly(vinyl alcohol) in Water. **Journal of Polymer Science: Part B: Polymer Physics**, v.34, p.1339-1346, 1996.

MANSUR, Alexandra A. P., MANSUR. Herman S., Estimativa do grau de hidrólise do PVA através de espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier. In: 8º CONGRESSO BRASILEIRO DE POLÍMEROS, 2005, São Paulo.

MANSUR, Herman S, et al. Characterization of poly(vinyl alcohol)/poly(ethylene glycol) hydrogels and PVA-derived hybrids by small-angle X-ray scattering and FTIR spectroscopy. **Polymer**, v.45, p.7193-7202, 2004.

MANSUR, Herman S. Small Angle X-Ray Scattering, FTIR and SEM Characterization of Nanostructured PVA/TEOS Hybrids by Chemical Crosslinking. Mater. Res. Soc.Symp. Proc. , v. 873E, 2005.

MANSUR, Herman, S. WAXS, SAXS, and FTIR Characterization of PVA with different Degrees of Hydrolysis and Polymerization. Editorial Manager (tm) for Journal of Materials Science (2005).

MANSUR, Herman, S. FTIR Spectroscopy Characterization of Poly(vinyl alcohol) Hydrogel with different Hydrolysis Degree and Chemically Crosslinked with Glutaraldehyde. Elsevier Editorial System (tm) for Materials Science and Engineering C (2006).

MIYATA, T., et. al. Biomolecule-sensitive hydrogels. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 54, p.79-98, 2002.

OKANO, Teruo. **Biorelated Polymers and Gels: controlled release and applications in biomedical engineering**. 1.ed. San Diego: Academic Press, 1998.

PEPPAS, N. A. Infrared Spectroscopy of Semicrystalline Poly (vinyl alcohol) Networks. **Makromol. Chem.**, v. 178, p.595-601, 1977.

PEPPAS, L.B., et.al. Polymers in controlled drug delivery. **Medical Plastics and Biomaterials Magazine**, 1997.

PEPPAS, N.A, et. al. Hydrogels in pharmaceutical formulations. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, 50, p.27-46, 2000a.

PEPPAS, N.A, et. al, "Structure and Applications of Poly(vinyl alcohol) Hydrogels Produced by Conventional Crosslinking or by Freezing/Thawing Methods". **Advanced in Polymer Science**, 153, p.38-65, 2000b.

PEPPAS, N.A, et. al. Physicochemical Foundations and Structural Design of Hydrogel in Medicine and Biology. **Annu. Ver. Biomed. Eng.** n. 2, p.9-29, 2000c.

QIU. Y, et. al. Environment-sensitive hydrogels for drug delivery. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 53, p.321-339, 2001.

QURESHI, A.I., et. al. Mesalamine delivery systems: do they really make much difference? **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 57, p.281-302, 2005.

RANADE, V., et.al. **Drug Delivery Systems**. 2.ed. London: CRC Press, 2003.

RAVICHANDRAN, P., et. al. Preparation, swelling characteristics and evaluation of hydrogels for stomach specific drug delivery. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 154, p.89-94, 1997.

RISBUD, Makarand, et. al. pH-sensitive freeze-dried chitosan-polyvinyl pyrrolidone hydrogels as controlled release system for antibiotic delivery. **Journal of Controlled Release**, n.68, p.23-30, 2000.

ROSIK, J. M., Radiation formation of hydrogels for drug delivery. **Journal of Controlled Release**, n.31, p.9-19, 1994.



RUIZ, J., MANTECÓN A., CÁDIZ V. Synthesis and properties of hydrogel from poly (vinyl alcohol) and ethylenediaminetetraacetic dianhydride. **Polymer**, v.34, p.6347-6354, 2001.

SILVERSTEIN, R.M, et.al. **Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos** . 5.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991.

SIMÕES, M. L. P. B., et. al. Opções Terapêuticas para as Doenças Inflamatórias Intestinais: Revisão. **Rev. bras. Coloproct**, n.23(3), p.172-182, 2003.

SKOOG D.A., et.al. **Princípios de Análise Instrumental**. 5.ed. Porto Alegre: Bookman, 2002.

SONG S.I., et. al. Characteristic rheological features of PVA solutions in water-containing solvents with different hydration states. **Polymer**, v.45, p.2381-2386, 2004.

SWAMI, Sales N. Radiation Synthesis of Polymeric Hydrogels for Swelling Controlled Drug Release Studies. University of Western Sydney, Australia, 2004.

TODOKORO, H., Seki S. **Bull Chem. Soc. Jpn.**, v. 28, 559, 1955.

WANG, Tao, et. al. Selected properties of pH-sensitive, biodegradable chitosan-poly(vinyl alcohol) hydrogel. **Polymer Internacional**, v.53, p.911-918, 2004.

VANDAMME, Th. F., et. al. The use of polysaccharides to target drugs to the colon. **Carbohydrate Polymers**, v.48, p.219-231, 2002

YANG L., et. al. Colon-specific drug delivery: new approaches and in vitro/in vivo evaluation. **International Journal of Pharmaceutics**, n.235, p.1-15, 2002.