

MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
Escola de Engenharia
Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Minas, Metalúrgica e de Materiais
PPGEM

Síntese e Caracterização de Redes Poliméricas a base de Quitosana com PVP e
PVA para aplicação na liberação controlada de fármacos

Isadora Reis Rodrigues

Dissertação para obtenção do título de Mestre
em Engenharia

Porto Alegre
2006

MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
Escola de Engenharia
Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Minas, Metalúrgica e de Materiais
PPGEM

Síntese e Caracterização de Redes Poliméricas a base de Quitosana com PVP e
PVA para aplicação na liberação controlada de fármacos

Isadora Reis Rodrigues
Química Industrial

Trabalho realizado no Departamento de Materiais da Escola de Engenharia da UFRGS, dentro do Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Minas, Metalúrgica e de Materiais - PPGEM, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Engenharia.

Área de Concentração: Ciência e Tecnologia dos Materiais

Porto Alegre
2006

Esta Dissertação foi julgada adequada para obtenção do título de Mestre em Engenharia, área de concentração de Ciência e Tecnologia dos Materiais e aprovada em sua forma final, pelo Orientador e pela Banca Examinadora do Curso de Pós-Graduação.

Orientador: Profa. Dra. Maria Madalena de Camargo Forte

Banca Examinadora:

Prof. Dr^a. Denise Azambuja – Instituto de Química / UFRGS

Dr^a. Fernanda Oliveira Vieira da Cunha / Braskem

Prof. Dr^a. Ruth Marlene Campomanes Santana – Escola de Engenharia / UFRGS

Prof. Dr.-Ing. Antônio Cezar Faria Vilela
Coordenador do PPGEM

“Etant donné”
(Marcel Duchamp)

*À Nara, Tadeu e Linda
Fiz-me em seus colos,
Fruto das sombras de sua ternura
e da luz de seus sorrisos.
A vocês, este e todos os meus futuros trabalhos.*

Agradecimentos

Principalmente à prof^a Dr^a Madalena C. Forte pela dedicação, orientação e idealização deste trabalho, além da sua amizade.

À Prof^a Dr^a Denise Azambuja, pela amizade, dedicação apoio e colaboração fundamental na realização deste trabalho.

Aos amigos do Laboratório de Materiais Poliméricos (LAPOL) da Escola de Engenharia da UFRGS, sobre tudo aos colegas da sala 117 pelo apoio e grande amizade. À colega Flávia Monteiro pela colaboração essencial para o desenvolvimento desta dissertação. À Bianca Rabello por sua amizade.

Ao grupo de pesquisa do Laboratório de Eletroquímica do Instituto de Química da UFRGS, em especial a Kátia Castagno, pela amizade e colaboração.

Ao grupo do Laboratório LEAO, em especial a Karina Rabello Casalli pela amizade e pelo auxílio nas análises de espectroscopia de UV/vis.

Aos colegas do Laboratório de Análises do LAPOL, Micheli e principalmente ao Anderson.

À Linda, Nara e Tadeu que são minha casa, pela força que me incentiva a seguir em frente e principalmente por permitirem buscar meu caminho com a segurança de quem é infinitamente amado.

Ao Lucas a Bethania e ao Andrei, meus irmãos, por todo amor, e por sempre estarem próximos.

À Tereza, meu tesouro, por que a luz do seu nascimento trouxe ânimo novo.

Ao CNPq e a Capes pela concessão da bolsa de mestrado e fomento para realização deste trabalho.

Trabalhos Publicados

Periódicos

- Isadora Reis Rodrigues, Maria Madalena de Camargo Forte, Denise Scherman Azambuja, Katia Castgno; Synthesis and characterization of hybrid polymeric networks (HPN) based on poly (vinyl alcohol)/chitosan. *Reactive & Functional Polymers*, maio 2006 (*Submetido*).

Congressos

- Isadora Reis Rodrigues, Maria Madalena de Camargo Forte, Denise Scherman Azambuja, Katia Castgno; Synthesis and characterization of hybrid polymeric networks (HPN) based on poly (vinyl alcohol)/chitosan. WORLD POLYMER CONGRESS - 41º INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON MACROMOLECULES, Rio de Janeiro, julho 2006 (*Resumo*).
- Isadora Reis Rodrigues, Maria Madalena de Camargo Forte, Denise Scherman Azambuja, Katia Castgno; pH-sensitive PVA/chitosan hydrogels as controlled release system for antibiotic delivery. 10th International Symposium on Polymer Electrolytes, Foz do Iguaçu, outubro 2006 (*Trabalho completo*).
- Isadora Reis Rodrigues, Maria Madalena de Camargo Forte, Denise Scherman Azambuja, Katia Castgno; Síntese e caracterização de redes poliméricas híbridas baseadas em PVA/quitosana. 17º CONGRESSO BRASILEIRO DE ENGENHARIA E CIÊNCIA DE MATERIAIS, Foz do Iguaçu, novembro 2006 (*Trabalho completo*).

Sumário

Trabalhos Publicados.....	vi
Sumário.....	vii
Índice de Figuras.....	ix
Índice de Tabelas.....	xii
Lista de abreviaturas e símbolos.....	xiii
Resumo.....	xvi
Abstract.....	xvii
1 Introdução.....	1
2 Revisão Bibliográfica.....	3
2.1 Hidrogéis.....	3
2.2 Eletrólitos poliméricos sólidos (SPEs).....	6
2.3 Redes de polímeros interpenetrantes.....	7
2.3.1 Propriedades das IPNs.....	8
2.3.2 Redes poliméricas híbridas (HPN).....	11
2.4 Quitosana.....	11
2.5 Poli (álcool vinílico).....	16
2.6 Polivinilpirrolidona.....	19
2.7 Caracterização dos hidrogéis.....	22
2.7.1 Grau de inchamento de redes poliméricas.....	22
2.8 Impedância eletroquímica aplicada a polieletrólitos.....	31
2.9 Aplicação de hidrogéis a base de quitosana na liberação controlada de fármacos via oral.....	32
3 Objetivo.....	36
4 Parte Experimental.....	37
4.1 Materiais.....	37
4.2 Preparação das blendas PVP/QUI e PVA/QUI.....	37
4.3 Preparação das semi-IPNs PVP/QUI.....	38
4.4 Preparação das semi-IPNs de PVP/QUI contendo amoxicilina.....	39
4.4 Preparação das HPNs PVA/QUI.....	39
4.6 Preparação das HPNs de PVA/QUI contendo amoxicilina.....	40
4.7 Caracterização dos hidrogéis.....	40
4.7.1 Espectroscopia de infravermelho (FTIR).....	41
4.7.2 Espectroscopia de impedância eletroquímica.....	41
4.7.3 Calorimetria diferencial de varredura (DSC).....	42
4.7.4 Análise termogravimétrica (TGA).....	42
4.7.5 Análise dinâmico mecânica (DMA).....	42
4.7.6 Teste de inchamento.....	42
4.7.7 Teste de liberação controlada de amoxicilina.....	43
5 Resultados e discussões.....	45
5.1 Semi-IPNs de PVP/QUI.....	45
5.2 HPNs de PVA/QUI.....	52
5.3 Avaliação dinâmico-mecânica dos hidrogéis de quitosana.....	62
5.4 Avaliação dos hidrogéis de quitosana como eletrólitos poliméricos.....	65

5.5 Grau de inchamento dos hidrogéis de quitosana.....	72
5.5.1 Avaliação da influência da composição química dos hidrogéis.....	73
5.5.2 Avaliação da influência do pH do meio	75
5.6 Hidrogéis de quitosana como reservatório de fármaco.....	76
5.6.1 Avaliação da influência da composição química no transporte passivo de amoxicilina	77
5.6.2 Efeito da variação do pH do meio na liberação de amoxicilina	80
6 Conclusões.....	81
7 Sugestões de trabalhos futuros.....	83
Referências Bibliográficas	84

Índice de Figuras

Figura 1: Representação esquemática da formação de um hidrogel físico e de um químico a partir da modificação química de um polímero hidrofóbico (5).	4
Figura 2: Representação esquemática de uma rede de polímeros interpenetrantes (IPN) (- polímeros A; - polímero B) (21).....	7
Figura 3: Variação dos módulos E' e E'' das IPNs (a) poli (acrilato de etila) – PMMA (53%) e (b) poli (acrilato de etila) – PS (51%) com a temperatura (21, 33)....	10
Figura 4: Esquema da reação de desacetilação alcalina da quitina para obtenção da quitosana (37).	12
Figura 5: Estruturas possíveis de hidrogéis de quitosana pela (a) reticulação entre as cadeias de quitosana; (b) formação de uma rede polimérica híbrida; (c) formação de uma rede semi-interpenetrante; e (d) reticulação iônica da quitosana (36).	14
Figura 6: Variação do inchamento das microesferas de PVA/PAA em relação ao tempo para pH 1,2 e 7,4 (43).	17
Figura 7: Perda de massa de hidrogéis PVA/ELDA submetidos a diferentes períodos de degradação em solução salina de fosfato (pH =7,4) a 37 ° C (46).....	19
Figura 8: Termograma de DSC dos hidrogéis PVA/QUI totalmente inchados em água (47).....	19
Figura 9: Variação do grau de inchamento de hidrogéis quitosana/PVP (1) 1/1 e (2) 1/2 (% p/p) em função do pH (51).	21
Figura 10: Tensão de ruptura de hidrogéis PVP/CM quitosana em função da composição (52).....	21
Figura 11: Representação do inchamento de uma semi-IPN de quitosana reticulada em diferentes pHs (36).....	23
Figura 12: Diagrama de Nyquist de resistor de 20 e 200 Ω (a); plano complexo de capacitor 10,8 F (b) (53).....	26
Figura 13: Diagrama de Nyquist de um capacitor e resistor (circuitos com resistores de 20 e 200 Ω e capacitor de 10F). (a) associação em série e (b) associação em paralelo (53).	28

Figura 14: Eletrólito sólido ideal. (a) Célula eletroquímica; (b) diagrama de Nyquist e (c) circuito equivalente (53).	29
Figura 15: Diagrama de Bode.	30
Figura 16: Perfil da concentração na corrente sanguínea de fármacos administrados (a) por via oral e (b) por método de liberação controlada, em função do tempo (CME = concentração mínima efetiva; CMT = concentração mínima tóxica) (57).	33
Figura 17: Representação esquemática da interação de um sistema polimérico e um fármaco, (a) fármaco homogeneamente distribuído no sistema polimérico e (b) encapsulamento do fármaco (57).	34
Figura 18: Estrutura química da amoxicilina.....	35
Figura 19: Modelo da célula para a medida de impedância eletroquímica. O filme de ..	41
Figura 20: Curva de calibração de amoxicilina.....	44
Figura 21: Representação esquemática da reação de reticulação que ocorre entre os grupos NH ₂ da quitosana e os grupos de um aldeído genérico (59).	46
Figura 22: Representação esquemática de uma semi-IPN composta de PVP/QUI.	46
Figura 23: Espectros de FTIR para quitosana e PVP puros e B2.	48
Figura 24: Termograma de DSC da B2, S-IPN2 e S-IPN5 (PVP/QUI = 63/37, 0,005 e 0,008 mols de glutaraldeído).	49
Figura 25: Termograma de TGA (a) quitosana e PVP puros; (b) S-IPN5 (PVP/QUI = 67/33% p/p e 0,008 mols de glutaraldeído).	51
Figura 26: Representação esquemática da reação entre um álcool e um aldeído (59). ..	52
Figura 27: Redes poliméricas formadas de quitosana reticulada e PVA reticulador (a) IPN e (b) HPN.	53
Figura 28: Espectros de FTIR da quitosana e PVA puros, B6 e HPN6.	55
Figura 29: Termograma de DSC do PVA puro e reticulado com 0,005 mols (PVA _r -1) e 0,008 mols (PVA _r -2) de glutaraldeído.	56
Figura 30: Termograma de DSC das HPNs (a) com 0,005 mols de glutaraldeído e (b) com 0,008 mols de glutaraldeído.	58
Figura 31: Termogramas de DSC das blendas de PVA/QUI B4, B5 e B6.....	59

Figura 32: Termogramas de TGA do (a) PVA puro e da (b) HPN5.	61
Figura 33: Termograma de DMA da HPN5 (PVA/QUI = 87/13).	63
Figura 34: Termograma de DMA da (a) quitosana e (b) PVA puros.....	64
Figura 35: Modelo de circuito equivalente.....	65
Figura 36: Diagrama de Bode da (■) quitosana e (●) PVA puros, (▼) B4 e (▲) B6.....	67
Figura 37: Diagrama de Nyquist da (a) quitosana e (b) PVA puros.....	68
Figura 38: Diagrama de Bode do (■) PVAr-2 e (▼) HPN4, (▲) HPN5 e (●) HPN6.....	70
Figura 39: Perfil de inchamento da (-◆-) HPN3 e (-■-) HPN6, com pH = 7 e temperatura de 25°C em função do tempo.....	75
Figura 40: Comparação dos perfis de liberação de amoxicilina por transporte passivo em meio aquoso com pH 7 para (-▲-) s-IPNA1, (-■-) s-IPNA2 e (-◆-) s-IPNA3.	78
Figura 41: Concentração cumulativa de amoxicilina transportada pela (-▲-) HPNA1, (-■-) HPNA2 e (-◆-) HPNA3.....	79
Figura 42: Concentração cumulativa de amoxicilina transportada da HPNA3 em (-●-) pH 3, (-■-) 7 e (-▲-) 9.	80

Índice de Tabelas

Tabela 1: Condutividade e propriedades físicas de filmes Pan/PVA (44).	18
Tabela 2: Identificação e composição das blendas.	38
Tabela 3: Identificação e composição das semi-IPNs.	38
Tabela 4: Identificação e composição das semi-IPNs contendo amoxicilina.	39
Tabela 5: Identificação e composição das HPNs.	40
Tabela 6: Identificação e composição das HPNs contendo amoxicilina.	40
Tabela 7: Variação da Tg dos hidrogéis de PVP/QUI em função da composição química.	49
Tabela 8: Temperatura de degradação, perda de massa e resíduo do PVP, quitosana, blendas e semi-IPNs de PVP/QUI.	50
Tabela 9: Temperaturas de Tg, Tm e Tc obtidas por DSC do PVA puro, blendas e HPNs de PVA/QUI.	57
Tabela 10: Dados dos termogramas de TGA do PVA e quitosana puros e HPNs.	62
Tabela 11: Parâmetros de ajuste usados para calcular os dados de impedância do PVA, quitosana, B4 e B6 (Figuras 34 e 35) utilizando o circuito equivalente proposto.	69
Tabela 12: Parâmetros de ajuste usados para calcular os dados de impedância do PVAr-2, HPN4, HPN5 e HPN6 (Figura 36) utilizando o circuito equivalente proposto.	71
Tabela 13: Resistividade e condutividade iônica dos hidrogéis PVP/QUI.	72
Tabela 14: Grau de inchamento dos hidrogéis em meio aquoso de pH 7.	74
Tabela 15: Efeito do pH da solução no grau de inchamento das IPN1 e IPN4.	76
Tabela 16: Concentração cumulativa de amoxicilina liberada em solução aquosa de pH 7 após 400 minutos de imersão.	79

Lista de abreviaturas e símbolos

π	3,1416
ω	frequência angular
δ	condutividade iônica
θ	ângulo de fase gerado pela diferença entre a voltagem aplicada e a corrente resultante
ΔG_M	energia livre de Gibbs de mistura
ΔH_M	entalpia de mistura
ΔS_M	entropia de mistura
A	área do eletrodo
B1, 2 e 3	blendas obtidas de PVP/QUI
B4, 5 e 6	blendas obtidas de PVA/QUI
C	capacitância
ca	corrente alternada
CE	circuito equivalente
Cdl	capacitância da dupla camada
Cg	capacitância geométrica do eletrodo
CME	concentração mínima efetiva
Cp	capacitância em paralelo
CPE	elemento de fase constante
Cs	capacitância em série
DCS	calorimetria diferencial de varredura
DMA	análise dinâmico-mecânica
DMPAP	2,2-dimetoxi-2-fenilacetofenona
E	voltagem aplicada
E'	módulo de armazenamento
E''	módulo de perda
ELDA	diácido derivado do ácido láctico
f	frequência

FRA	analisador de resposta de frequência
FTIR	infravermelho com transformada de Fourier
HPN	rede polimérica híbrida
HPN1, 2 e 3	redes poliméricas híbridas desenvolvidas com PVA/QUI e 0,005 mols de glutaraldeído
HPN4, 5 e 6	redes poliméricas híbridas desenvolvidas com PVA/QUI e 0,008 mols de glutaraldeído
HPNA 1, 2 e 3	redes poliméricas híbridas desenvolvidas com PVA/QUI e 0,005 mols de glutaraldeído contendo amoxicilina
IPN	rede de polímeros interpenetrantes
MEV	microscopia eletrônica de varredura
PAA	poli (ácido acrílico)
Pan	polianilina
PE	polietileno
PEG	poli (etileno glicol)
PI	peso inchado
PMA	poliacrilamida
PMMA	poli (metacrilato de metila)
POE	poli (óxido de etileno)
PP	polipropileno
PS	poliestireno
PS	peso seco
PVA	poli (álcool vinílico)
PVAr-1	poli (álcool vinílico) reticulado com 0,005 mols de glutaraldeído
PVAr-2	poli (álcool vinílico) reticulado com 0,008 mols de glutaraldeído
PVP	polivinilpirrolidona
QUI	quitosana
QUIr-1	quitosana reticulada com 0,005 mols de glutaraldeído
QUIr-2	quitosana reticulada com 0,008 mols de glutaraldeído
R	resistência
Rc	resistência em paralelo

rpm	rotações por minuto
Rs	resistência em série
S-IPN	rede de polímeros semi-interpenetrantes
S-IPN1, 2 e 3	rede de polímeros semi-interpenetrantes obtidas de PVP/QUI com 0,005 mols de glutaraldeído
S-IPN4, 5 e 6	rede de polímeros semi-interpenetrantes obtidas de PVP/QUI com 0,008 mols de glutaraldeído
Ta	temperatura ambiente
Tc	temperatura de cristalização
Td	temperatura de decomposição
Tg	temperatura de transição vítrea
TGA	análise termogravimétrica
TH ₂ O	temperatura de volatilização da água adsorvida nos hidrogéis
Tm	temperatura de fusão
UV	ultravioleta
W ₁	fração mássica do polímero1
W ₂	fração mássica do polímero2
Z'	parte real da impedância
Z''	parte imaginária da impedância
Z	módulo da impedância

Resumo

Neste trabalho foram desenvolvidos hidrogéis na forma de membranas a base de quitosana (QUI) com polivinilpirrolidona (PVP) ou poli (álcool vinílico) (PVA), usando como agente de reticulação glutaraldeído, para obtenção de redes poliméricas semi-interpenetrantes e redes poliméricas híbridas, respectivamente. Os hidrogéis foram sintetizados em diferentes razões de PVP/QUI e PVA/QUI (%p/p) com duas concentrações distintas de glutaraldeído, visando estudar a influência da composição química nas propriedades dos materiais. Os hidrogéis foram caracterizados através das técnicas de FTIR, DSC, TGA e DMA. O grau de inchamento, ou capacidade de absorção de água dos hidrogéis foi avaliada em testes de inchamento com soluções aquosas de pH 3, 7 e 9. Os hidrogéis foram avaliados por espectroscopia de impedância eletroquímica para avaliar a sua condutividade iônica. A capacidade de armazenamento de amoxicilina pelos hidrogéis e a liberação controlada desta, foi avaliada por espectrofotometria UV e por transporte passivo em uma célula de difusão. O grau de inchamento e o transporte de amoxicilina dos hidrogéis de PVP/QUI e PVA/QUI dependem da composição destes e também do pH do meio. A determinação da condutividade iônica das membranas PVP/QUI e PVA/QUI mostrou-se depende da composição dos hidrogéis. Resultados promissores foram obtidos quanto a condutividade iônica dos hidrogéis e a liberação controlada de amoxicilina.

Abstract

In this work hydrogels based on chitosan with polyvinylpyrrolidone (PVP) or poly (vinyl alcohol) (PVA) were obtained, using glutaraldehyde as a crosslinking agent in order to produce semi-interpenetrating polymer networks or hybrid polymer networks. The hydrogels were synthesized using different PVP/chitosan and PVA/chitosan ratios and different glutaraldehyde concentrations aiming to observe the influence of chemical composition on the hydrogels properties. The hydrogels were characterized by FTIR spectroscopy, DSC, TGA, DMA, swelling ratio and impedance spectroscopy. Furthermore, the incorporation of amoxicillin into the hydrogels was carried out and for drug release studies under different pH conditions were realized. It was observed that the hydrogel swelling ratio and amoxicillin delivery of PVP/chitosan and PVA/chitosan hydrogels were influenced by the composition and pH. The impedance studies revealed that the ionic conductivity of membranes is influenced by their composition.

1 Introdução

Os sistemas de liberação controlada de fármacos têm sido extensivamente estudados nos últimos 20 anos, com notável aplicação farmacêutica e biomédica. Esses sistemas são desenvolvidos para liberar com reprodutibilidade um fármaco em um ambiente específico do organismo por um período de tempo determinado. O material é desenvolvido para que tenha uma resposta excelente, com um mínimo de efeitos colaterais e eficácia prolongada. Desta forma, os sistemas de entrega controlada de fármacos aprimoram a segurança, a eficácia e a confiabilidade da terapia com fármacos, pois a grande maioria dos fármacos é liberada logo após a administração, causando elevação do nível do mesmo no organismo, para logo após alguns momentos declinar rapidamente.

O emprego de hidrogéis poliméricos tem desempenhado um papel vital no desenvolvimento de sistemas de liberação controlada de fármacos, devido a suas propriedades únicas de volume e superfície. Desde os primeiros estudos sobre os usos biomédicos dos hidrogéis, muitos tipos de hidrogéis foram preparados. Estes podem ser desenvolvidos para responder a mudanças de condições ambientais e a extensão desta resposta pode ser controlada. A liberação de fármacos pode ser controlada através de vários parâmetros, entre os quais se pode citar a alteração de pH, da temperatura, do campo elétrico, assim como tipo de solvente e combinação destes.

Muitas composições poliméricas têm sido utilizadas na fabricação de hidrogéis. Estas composições podem ser divididas entre hidrogéis de polímeros naturais, hidrogéis de polímeros sintéticos e combinação das duas classes. Os sistemas poliméricos mais usuais são à base de polissacarídeos e/ou poliésteres.

Dentre os polissacarídeos, a quitosana destaca-se devido a sua abundância na natureza. A quitosana é um amino polissacarídeo produzido a partir da quitina, que apresenta propriedades de polieletrólitos, alta capacidade de absorção de água, biocompatibilidade, biodegradabilidade e não toxicidade. Suas aplicações potenciais

são bastante abrangentes, incluindo as áreas de pesquisa sobre tratamento de águas, agricultura, indústria, biomedicina e farmacêutica. Recentemente tem sido dada maior atenção ao seu uso na liberação controlada de fármacos. Por muitos anos a quitosana desempenhou um papel chave no desenvolvimento de biomateriais inteligentes, que respondem a estímulos específicos, como veículo para fármacos administrados oralmente. No entanto, a síntese de matrizes de hidrogéis a base de quitosana é uma área ainda em desenvolvimento, constituindo-se em um desafio desta forma obter hidrogéis poliméricos que respondam a estímulos específicos, que sejam biodegradáveis e biocompatíveis, para seu uso específico em sistemas de entrega controlada de fármacos e que sejam obtidos por metodologia viável.

O emprego de polímeros sintéticos em formulações com quitosana para obtenção de hidrogéis permite melhorias no desempenho destes materiais quanto à resposta a estímulos do meio e aprimoramento das propriedades mecânicas. O trabalho desenvolvido nesta Dissertação de Mestrado de uma maneira geral, consistiu no desenvolvimento de hidrogéis na forma de membranas a base de quitosana com polímeros sintéticos como o poli (álcool vinílico) (PVA) e polivinilpirrolidona (PVP).

Nesta dissertação foi investigada uma rota de obtenção mais simples do que as atualmente empregadas para a obtenção de hidrogéis de quitosana. Os hidrogéis desenvolvidos foram caracterizados por espectroscopia de impedância eletroquímica (EIE), com o objetivo de avaliar sua potencialidade como eletrólitos poliméricos e usados como reservatório para liberação de fármaco utilizando a amoxicilina como substância de referência. A capacidade de liberação controlada da amoxicilina pelo hidrogel sob diferentes condições físico-químicas foi avaliada através de uma célula de difusão específica para tal.

2 Revisão Bibliográfica

A revisão bibliográfica desta dissertação aborda conceitos, definições, classificações e tipos de estruturas de hidrogéis poliméricos. Identifica os polímeros empregados, como a quitosana, poli (álcool vinílico) (PVA) e polivinilpirrolidona (PVP) entre outros. Descreve os tipos de redes poliméricas, interpenetrantes (IPNs) e híbridas (HPNs), e o que é um eletrólito polimérico sólido. Descreve impedância eletroquímica e sua utilização na análise de polieletrólitos. Aborda ainda as aplicações industriais de hidrogéis, enfocando principalmente sua utilização como reservatório de fármacos para entrega controlada.

2.1 Hidrogéis

Em um grande número de indústrias, incluindo a farmacêutica, fotográfica, de celulose e alimentícia, os géis, hidrogéis e o processo de geleificação têm ocupado durante anos importância relevante em função da grande aplicabilidade destes materiais.

Os hidrogéis são materiais que quando em contato com água em excesso são capazes de inchar rapidamente, retendo grandes volumes de água na sua estrutura inchada ou rede tridimensional. Embora muitas definições sejam sugeridas e atribuídas a estes materiais, géis e hidrogéis são notoriamente difíceis de classificar (1,2). Estes géis representam um estado da matéria intermediário entre sólido e líquido, mas apresentam características de sólido principalmente. São considerados sólidos elásticos no senso que existe uma configuração referencial a qual o sistema retorna mesmo depois de deformado por longos períodos. Geralmente um gel simples consiste de um material sólido na forma de uma rede tridimensional interceptada ou inchada por um líquido. Os hidrogéis são usualmente constituídos de moléculas hidrofílicas que são reticuladas por ligações químicas ou outras forças coesivas como interações iônicas, ligações secundárias por pontes de hidrogênio ou interações hidrofóbicas.

Flory, em 1974, propôs no trabalho “Faraday Discussion on Gel and Gelation” uma classificação para géis, estando estes divididos em (3): estruturas lamelares ordenadas; redes poliméricas covalentes, completamente desordenadas; redes poliméricas formadas por entrelaçamentos físicos, predominantemente desordenadas, porém com regiões ordenadas e estruturas particularmente desordenadas.

Uma definição mais recente para géis do ponto de vista reológico, proposta por Almdal e colab. (4) em 1993, denomina gel como um material tipo sólido ou sólido macio, que consiste de dois ou mais componentes, onde um dos componentes é um líquido presente em quantidade substancial.

Os hidrogéis podem ser quimicamente estáveis ou degradar e eventualmente desintegrar e dissolver. São considerados reversíveis ou géis físicos quando a rede é mantida por emaranhamento molecular, e/ou forças de interação secundárias, incluindo forças iônicas, pontes de hidrogênio ou forças hidrofóbicas. Os hidrogéis também podem ser considerados permanentes ou químicos quando formam redes covalentemente reticuladas. A Figura 1 ilustra a formação de um hidrogel químico e/ou físico a partir da modificação química de um polímero hidrofóbico (5).

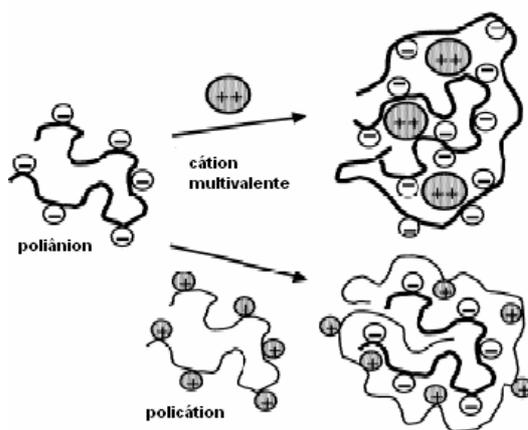


Figura 1: Representação esquemática da formação de um hidrogel físico e de um químico a partir da modificação química de um polímero hidrofóbico (5).

alta biocompatibilidade, devido a algumas propriedades únicas, baixa tensão interfacial com os fluídos biológicos e tecidos, hidrogéis simulam algumas propriedades hidrodinâmicas dos géis naturais biológicos, células e tecidos. A alta mobilidade das cadeias poliméricas na superfície do hidrogel contribui para a prevenção da absorção de proteínas e a adesão a células. A natureza macia e elastomérica dos hidrogéis minimiza as irritações mecânicas e de fricção com tecidos das vizinhanças, não causando dor e nenhum dano a membranas mucosas ou ao íntimo dos vasos sanguíneos, sem infecção (6).

O objetivo no desenvolvimento de materiais modernos está em encontrar meios de gerar novas combinações de propriedades em três níveis: molecular, morfológico e superficial. Uma vantagem de modificar polímeros conhecidos é que podemos projetar as propriedades dos produtos modificados a partir das propriedades dos polímeros de origem. Logo, hidrogéis podem ser preparados a partir de polímeros com propriedades bem caracterizadas, podendo ser compostos de vários sistemas poliméricos (5).

Existem muitas estruturas macromoleculares diferentes que são possíveis para hidrogéis. Estes podem ser constituídos de redes emaranhadas ou reticuladas como as redes de polímeros interpenetrantes (IPNs) e redes de polímeros híbridas (HPNs), homopolímeros lineares, copolímeros lineares e copolímeros grafitizados ou em bloco. Também podem ser constituídos de íons poliméricos de valência múltipla, complexos de ligação de hidrogênio ou ainda redes hidrofílicas estabilizadas por domínios hidrofóbicos, ou blendas físicas. Hidrogéis são preparados a partir de um número limitado de polímeros sintéticos como poliuretano (6), poli ácido acrílico (7,8), acrilonitrila (9), poliacrilamida (10,11), N-isopropilacrilamida (12-15), poli (álcool vinílico) (PVA) e polivinilpirrolidona (PVP). Hidrogéis também podem ser preparados hidrogéis a partir de polímeros naturais como quitosana (16-18), pectina (15, 19), gelatina (20) e combinações destes com polímeros sintéticos.

Uma das desvantagens de hidrogéis poliméricos para determinadas aplicações é devido a suas baixas propriedades mecânicas e tenacidade após o inchamento. No

entanto, esta desvantagem pode ser superada pela reticulação de um hidrogel levando a formação de estruturas de redes poliméricas tridimensionais (21).

2.2 Eletrólitos poliméricos sólidos (SPEs)

Polieletrólitos formam uma classe especial de polímeros sensíveis a variações de pH e que apresentam grupamentos capazes de dissolver sais iônicos (22). Hidrogéis compostos de polieletrólitos apresentam sensibilidade à aplicação de um campo elétrico e quando em solução eles incham ou contraem em resposta ao campo elétrico (23).

Polieletrólitos, geralmente na forma de filmes finos, tornaram-se um dos temas mais amplamente estudados na área eletroquímica na última década. O interesse crescente por este assunto tem duas razões, tanto de cunho teórico como prático (24), ou seja: a compreensão das propriedades específicas destes materiais e a correlação com suas estruturas e o desenvolvimento de novos métodos de síntese que aperfeiçoem a aplicabilidade dos materiais obtidos.

Eletrólitos sólidos podem ser condutores iônicos e possuem por definição alta condutividade elétrica pela migração de íons ou elétrons.

A primeira teoria a respeito da condutividade iônica em eletrólitos poliméricos considerava que o transporte iônico ocorria na fase cristalina do polímero. Essa teoria foi modificada depois que se constatou que a condutividade aumenta consideravelmente depois da fusão da fase cristalina do poli (óxido de etileno) (POE) que ocorre perto de 65°C. A partir de então, passou-se a acreditar que o mecanismo de condução iônica ocorria exclusivamente na fase amorfa, no entanto resultados publicados por Bruce e colab. (25) mostram que a hipótese de condução na fase cristalina não está totalmente errada. As pesquisas mais recentes estão voltadas ao desenvolvimento de eletrólitos poliméricos que possuam alta densidade de energia sem a necessidade de utilização de plastificantes. Copolímeros em bloco (26, 27),

copolímeros grafitizados (28, 29), polímeros reticulados (30), blendas (31), e redes poliméricas (32) são exemplos da nova geração de eletrólitos poliméricos.

A medida da condutividade iônica em sólidos ou em qualquer outro material é obtida por dois métodos gerais, ou seja, o método de corrente direta (d.c.) e o método de corrente alternada (a.c.).

2.3 Redes de polímeros interpenetrantes

Rede de polímeros interpenetrantes (IPN) é o nome dado à combinação íntima de dois ou mais polímeros na forma de rede, na qual pelo menos um dos polímeros é sintetizado ou reticulado na presença do outro. Diferente do que ocorre na copolimerização, na obtenção de IPNs não existe a introdução de ligações covalentes entre os dois polímeros, ou seja, um monômero genérico A reage apenas com outras moléculas deste monômero, e o monômero B reage com moléculas de B. Deste modo, da mesma forma que as misturas mecânicas ou blendas, e os copolímeros, as IPNs representam uma terceira opção pela qual é possível combinar fisicamente dois polímeros diferentes. A Figura 2 apresenta um desenho esquemático da conformação de uma IPN formada por dois polímeros reticulados (21, 33).

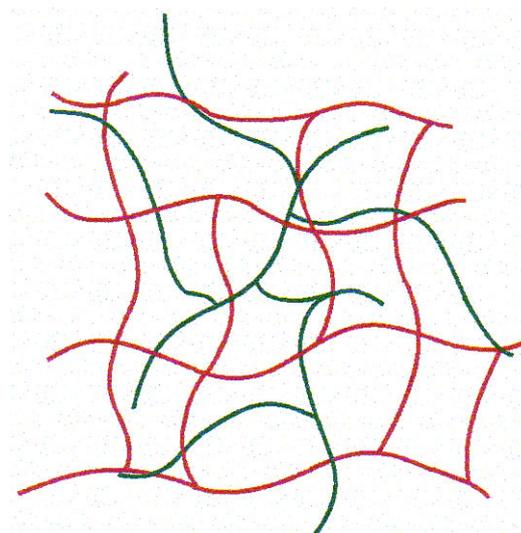


Figura 2: Representação esquemática de uma rede de polímeros interpenetrantes (IPN) (- polímeros A; - polímero B) (21).

A combinação de dois ou mais polímeros é uma maneira de se obter materiais com propriedades diferenciadas ou específicas visando uma determinada aplicação. As propriedades individuais dos polímeros, tais como, processabilidade, flexibilidade, resistência à tensão e ao impacto e resistência química, podem ser modificadas conforme a necessidade. As propriedades físicas de uma IPN dependem das propriedades dos polímeros originais e da forma como são combinados.

A mistura mecânica ou blenda tem sido a forma tradicional de combinação física de dois ou mais polímeros através da mistura destes no estado fundido, em solução ou dispersão. Nas blendas, assim como nas IPNs não existe ligação química entre os polímeros combinados. No caso da copolimerização, existem ligações covalentes entre dois ou mais tipos de monômeros. Os copolímeros podem ser randômicos, em bloco, alternados e grafitizados dependendo da estrutura da cadeia polimérica formada. Uma IPN se distingue de uma blenda e um copolímero principalmente por dois fatores: a IPN incha, mas não se dissolve em solventes, não escoava e não se rompe com facilidade.

2.3.1 Propriedades das IPNs

A obtenção de redes de polímeros interpenetrantes permite controlar o comportamento mecânico e as propriedades de fase de um material com duas fases. Devido à composição química múltipla e detalhes de síntese envolvendo a formação de IPNs, materiais com comportamento mecânico diferenciados podem ser obtidos. As interações físicas entre as fases são tão importantes quanto a reticulação entre os componentes que determinam as propriedades mecânicas e a coexistências das duas fases (21).

A síntese de redes de polímeros é o único modo de combinar dois ou mais polímeros reticulados sem que haja separação extensa das fases. O entrelaçamento das cadeias é permanente e a separação de fases só pode ocorrer com a quebra de ligações covalentes. A separação de fases ocorre primeiramente devido à

incompatibilidade dos polímeros. Quando há alta incompatibilidade a separação de fase termodinâmica é tão poderosa que pode ocorrer antes da reticulação das redes, misturando apenas pequenas quantidades de polímeros (34, 35). A combinação de redes poliméricas, dependendo da composição em que são feitas, resultam em IPNs com morfologias controladas e com propriedades diferentes. Um polímero vítreo a temperatura ambiente ($T_g > T_a$) combinado com um elastômero ($T_g < T_a$) resulta numa borracha reforçada se o elastômero for a fase contínua e predominante, e num plástico de alto impacto se a fase vítrea for contínua. Uma maior homogeneidade de mistura das fases garante melhores propriedades mecânicas devido ao aumento da densidade de reticulação física.

As IPNs apresentam vários graus de separação de fase. A fase varia conforme a porção da interface e da continuidade do domínio, o que interfere nas propriedades mecânicas como módulo e temperatura de transição vítrea (T_g). A composição dos polímeros determina quando se está perto de formar duas fases imiscíveis, da mesma forma que ocorre em copolímeros grafitizados ou tribloco. A separação das fases ocorre devido à baixa entropia da mistura, uma vez que a energia livre de Gibbs (ΔG_M), sendo $\Delta G_M = \Delta H_M - T\Delta S_M$, onde ΔH_M é a entalpia e ΔS_M a entropia da mistura, muda de um valor negativo para positivo com o aumento da massa molar do polímero formado. O decréscimo na entropia ocorre por que antes da polimerização, todas as moléculas individualmente podem ser trocadas umas pelas outras. Entretanto, depois do início da polimerização, os monômeros, unidos por ligações covalentes, só podem se mover para se coordenar com outras unidades monoméricas do mesmo polímero e não podem fisicamente passar umas pelas outras diminuindo a aleatoriedade do sistema. A entalpia de mistura de monômeros e polímeros troca de sinal (negativo ou positivo) após a polimerização, mas sua variação é pequena em relação à entropia que decresce drasticamente com aumento da massa molar do polímero. Desta maneira na maioria dos casos a separação de fases acontece. A IPN pode ser compatibilizada pela escolha de monômeros com parâmetros de solubilidade similar e, em geral, quanto menor os domínios de fase mais compatíveis são as redes da IPN (21, 33).

Todos os polímeros apresentam temperatura de transição vítrea (T_g) ou seja passam do estado vítreo para o elastomérico em uma dada temperatura. As IPNs de polímeros incompatíveis ou com separação de fase apresentam duas T_g s distintas referentes a cada polímero. Por outro lado, quando a compatibilidade entre os polímeros é total, a rede polimérica apresenta apenas uma T_g . Esta temperatura depende da fração mássica e da T_g de cada polímero e pode ser determinada teoricamente pela relação $1/T_g = W_1/T_{g1} + W_2/T_{g2}$, onde T_{g1} e T_{g2} são as temperaturas de transição vítrea e, W_1 e W_2 as frações mássicas dos polímeros 1 e 2, respectivamente. A Figura 3 mostra a variação dos módulos de armazenamento (E') e de perda (E'') da IPN de poli(acrilato de etila)-poli(metacrilato de metila) (PMMA), cujos polímeros são compatíveis, e da IPN de poli(acrilato de etila)-poliestireno (PS) de polímeros não compatíveis.

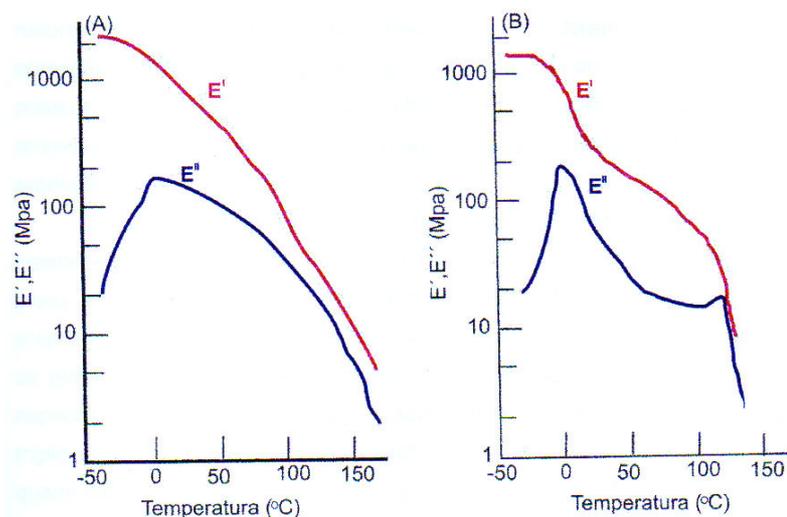


Figura 3: Variação dos módulos E' e E'' das IPNs (a) poli (acrilato de etila) – PMMA (53%) e (b) poli (acrilato de etila) – PS (51%) com a temperatura (21, 33).

Observa-se que o módulo de perda na região da T_g da IPN compatível apresenta somente um pico largo, enquanto no caso da IPN de polímeros incompatíveis se observam dois picos relativos a T_g de cada polímero. Um aumento da densidade de reticulação da IPN desloca a T_g para valores superiores.

2.3.2 Redes poliméricas híbridas (HPN)

A principal diferença existente entre redes interpenetrantes e redes híbridas é a possibilidade de introdução de ligações covalentes entre os dois polímeros que formam as redes, ou seja, em uma HPN formada por dois monômeros genéricos A e B as redes poliméricas formadas por A e de B podem estar covalentemente reticuladas em alguns pontos. Este comportamento é o oposto ao observado nas IPNs onde as redes de A e B não se encontram covalentemente ligadas (36). Existem diversas possibilidades de interações que podem ocorrer entre as redes poliméricas que formam uma HPN, porém o mais usual é a ocorrência de interações covalentes entre as redes através da inter-reticulação com agentes de reticulação que formem ligações covalentes com os diferentes polímeros.

2.4 Quitosana

Durante os últimos 20 anos, muitos trabalhos científicos foram publicados sobre quitosana e seu potencial para diversas aplicações e mais recentemente tem sido dada maior atenção às propriedades de liberação controlada de fármacos. A quitosana é um polissacarídeo abundante de origem animal, que apresenta propriedades biológicas interessantes como, biocompatibilidade, biodegradabilidade, propriedades de absorção, não toxicidade e características de polieletrólito (37). É um copolímero de cadeia linear que contém proporções variáveis dos carboidratos 2-acetamido-2-deoxi-D-glicopiranosose e 2-amino-2-deoxi-D-glicopiranosose, unidos por ligações glicosídicas $\beta(1\rightarrow4)$, em que predominam as unidades 2-amino-2-deoxi-D-glicopiranosose, solúveis em meios aquosos ácidos, mas insolúveis em meios neutros e alcalinos. Este biopolímero catiônico é obtido pela desacetilação alcalina da quitina, principal componente do exoesqueleto de crustáceos conforme mostrado na Figura 4.

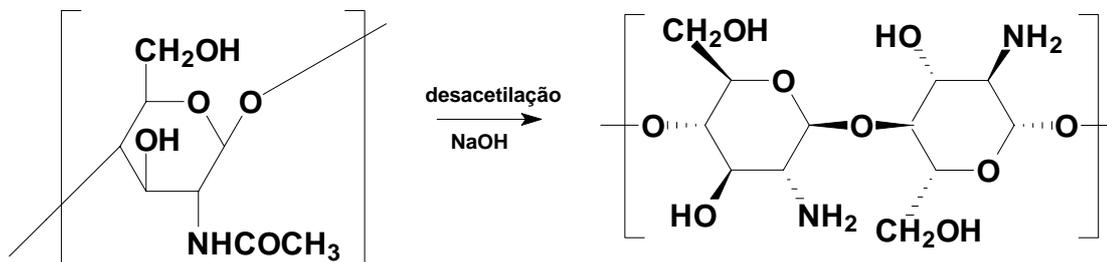


Figura 4: Esquema da reação de desacetilação alcalina da quitina para obtenção da quitosana (37).

Na desacetilação da quitina, o polissacarídeo de partida, é suspenso no meio reacional, não solvente para o polímero, e submetido a modificações químicas através de reações heterogêneas. As propriedades dos polieletrólitos derivados de polissacarídeos, principalmente daqueles obtidos por modificações químicas que visam introduzir grupos funcionais carregados, como é o caso da quitosana, dependem fortemente das suas características estruturais e comportamento físico-químico (38). As propriedades da quitosana dependem de vários fatores, porém o peso molecular e o grau de desacetilação determinam suas características em solução. Para aplicações médicas e farmacêuticas como sistemas de liberação controlada de fármacos, a quitosana é utilizada principalmente como componente em hidrogéis (36).

Como citado anteriormente existem diversas possibilidades de definições para hidrogéis e diferentes métodos de classificação também são possíveis. No entanto os hidrogéis poliméricos a partir de quitosana são classificados como hidrogéis químicos e hidrogéis físicos.

Os hidrogéis físicos, formados somente por entrelaçamentos de cadeias poliméricas apresentam resistência mecânica muito limitada, tendência a dissolver e não respondem a mudanças nas condições físico-químicas do meio no qual estão imersos, como temperatura e pH, portanto apresentam limitações de aplicação.

Os hidrogéis químicos, formados por ligações covalentes são obtidos através da interligação das cadeias poliméricas que compõem o hidrogel por agentes de

reticulação levando a obtenção de uma estrutura de rede tridimensional. Os compostos químicos usados como agentes de reticulação são moléculas de baixo peso molecular que apresentam no mínimo dois sítios reativos, ou grupos funcionais. Dependendo da natureza química do reticulador as principais interações que formam a rede polimérica serão covalentes ou iônicas, porém existe um número mínimo de ponto de reticulação por cadeia polimérica necessário para a formação de um hidrogel.

As propriedades dos hidrogéis reticulados covalentemente dependem da densidade de reticulação da rede formada, o número de ligações covalentes introduzidas irá determinar quanto solvente o hidrogel será capaz reter em sua estrutura. Hidrogéis baseados em quitosana reticulada podem ser divididos em três tipos com relação a sua estrutura: cadeias de quitosana inter-reticuladas, redes poliméricas híbridas (HPNs) e redes poliméricas interpenetrantes (IPNs), conforme mostrado esquematicamente na Figura 5 (36).

A preparação de hidrogéis a base de quitosana reticulada covalentemente requer ao menos um agente de reticulação e um solvente apropriado, geralmente água. Quando outros polímeros são adicionados ao sistema quitosana-reticulador-solvente ocorre à formação de IPNs ou HPNs. Os agentes de reticulação geralmente utilizados para quitosana são os dialdeídos, principalmente o glutaraldeído.

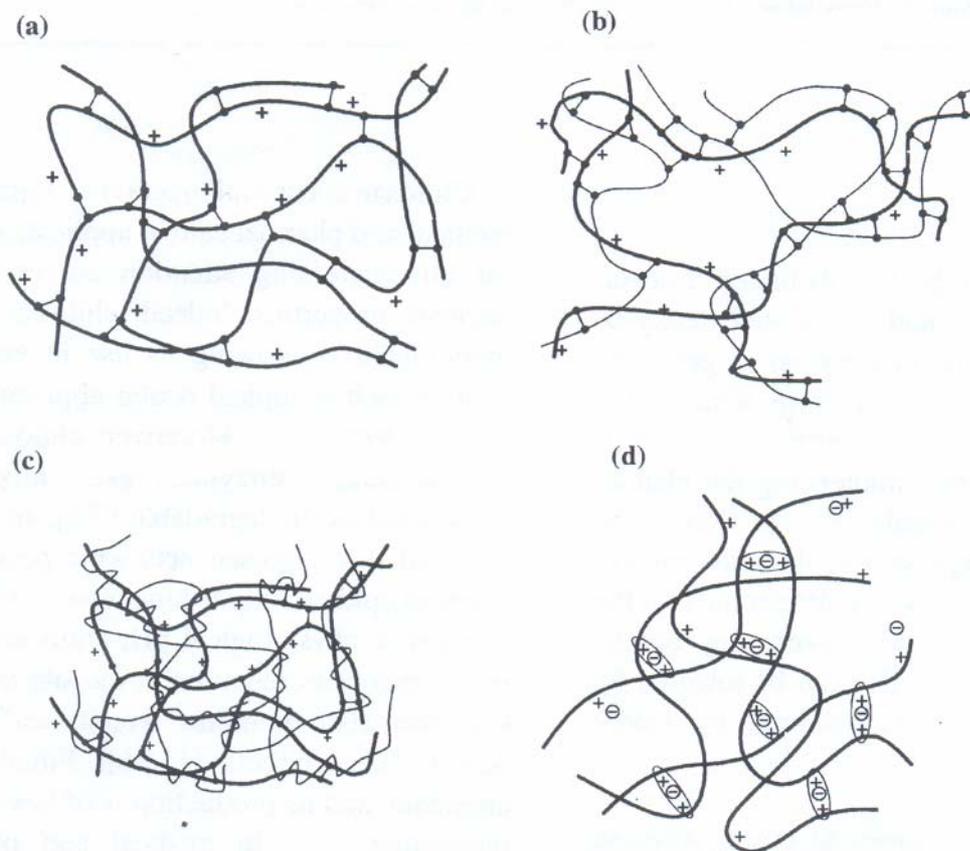


Figura 5: Estruturas possíveis de hidrogéis de quitosana pela (a) reticulação entre as cadeias de quitosana; (b) formação de uma rede polimérica híbrida; (c) formação de uma rede semi-interpenetrante; e (d) reticulação iônica da quitosana (36).

A reação entre quitosana e dialdeídos já foi amplamente estudada, os grupamentos aldeído do reticulador formam ligações covalentes com os grupamentos amino da quitosana originando ligações iminas através da ressonância estabelecida com as ligações duplas etilênicas, via reação de Schiff. Podem ocorrer também ligações entre os grupos hidroxila da quitosana e o agente de reticulação (39). Dialdeídos reagem em meio aquoso, sob condições reacionais moderadas e sem necessidade de adição de reagentes auxiliares como redutores, o que os torna vantajosos em relação a biocompatibilidade do sistema quando utilizados em aplicações médicas ou farmacêuticas. A ligação covalente entre as aminas e os grupos aldeído terminais do glutaraldeído é irreversível e resiste a extremos de pH e

temperatura. A principal desvantagem dos dialdeídos como o glutaraldeído é que geralmente são considerados tóxicos. O glutaraldeído apresenta neuro toxicidade, e seu comportamento no corpo humano não é bem compreendido. Mesmo após a lavagem do hidrogel para purificação antes de sua utilização, a presença de moléculas que não reagiram não pode ser completamente excluída podendo induzir efeitos tóxicos. Outros reticuladores covalentes tem sido estudados como alternativa para quitosana como ácido oxálico e guipina, no entanto seu mecanismo reacional não está completamente elucidado.

Na obtenção de HPNs a base de quitosana o polímero adicionado deve ser funcionalizado com grupamentos capazes de reagir com as aminas livres presentes na quitosana. Nas IPNs esta reação deve ser evitada ocorrendo somente reação entre o polímero funcionalizado e o reticulador. Os polímeros funcionalizados podem ser, poli (etileno glicol) (PEG) diacrilato, oxidase β -ciclodextrino, PVA, poliéter, PVP e outros (7-12).

A incorporação de um polímero adicional permite obtenção de sistemas com maior sensibilidade às variações de pH, modificando assim a capacidade de absorção de água do sistema, característica que depende da hidrofiliabilidade dos polímeros utilizados. É importante caracterizar as condições da reação de reticulação, pois o grau de reticulação é o principal parâmetro de influência nas propriedades de liberação de fármacos e resistência mecânica dos hidrogéis. O grau de reticulação pode ser controlado por diversos parâmetros, a saber: concentração do reticulador; peso molecular da quitosana e demais polímeros; temperatura da reação; grau de desacetilação da quitosana (quanto maior o grau de desacetilação, maior o número de aminas capazes de reagir) e tempo reacional.

Beppu e colab. (40) reportaram a preparação de membranas de quitosana com diversas aplicações, como por exemplo, membranas derivadas, heparinizadas, para imobilização de enzimas e transporte de espécies iônicas; membranas de quitosana reticuladas ácido sulfúrico aplicadas no processo de transporte de solução água-etanol, e também aplicadas à separação e concentração de proteínas; reportaram a formação

de glóbulos porosos de quitosana obtidos pela coagulação de gotas de solução de quitosana em solução de NaOH, para uso com unidade estrutural similar à estrutura celular para liberação controlada de ingredientes em alimentos, e ainda a preparação e utilização das estruturas de quitosana sejam em hidrogéis ou outras membranas, exploram a natureza policatiônica da quitosana. Essas estruturas são normalmente sintetizadas por secagem ou coagulação de soluções de quitosana levemente acidificadas.

2.5 Poli (álcool vinílico)

O poli (álcool vinílico) (PVA) é um polímero sintético obtido através da hidrólise do poli (acetato de vinila) e tem na sua estrutura química grupos hidroxila e grupos éster. É solúvel em água e capaz de formar hidrogéis devido a reticulação física ou química do polímero. A reticulação física do PVA ocorre após o processo físico de congelamento e aquecimento cíclico utilizando amostras dissolvidas no meio aquoso (41). O PVA apresenta boa estabilidade química, habilidade para formação de filme e alta hidrofiliabilidade, características que permitem sua utilização em membranas para permeabilização de solutos, como os sistemas de liberação de fármacos. Sendo também um polímero biocompatível, não tóxico, com mínima adesão celular e absorção de proteínas, apropriado para fins biomédicos e farmacológicos (39).

A utilização de polímeros solúveis em água é muito interessante para aplicações farmacêuticas, pois elimina a necessidade de solventes orgânicos. Semi-IPN de PVA, poli (etileno glicol) e poli(acrilamida reticulada) (PMA) tem sido estudadas como reservatório em potencial liberação controlada de insulina (42). O PVA tem sido empregado em diversos estudos no desenvolvimento de blendas e IPNs com um grande número de diferentes polímeros para melhoria de propriedades e obtenção de novos materiais com propriedades interessantes.

IPNs seqüenciais de PVA e poli (ácido acrílico) (PAA) foram desenvolvidas por Kurkuri e colab. (43) para obtenção de microesferas sensíveis a variações de pH. O

método de emulsão água-óleo foi empregado para formação das microesferas. Este material foi utilizado para liberação controlada de diclofenaco sódico ao intestino. A Figura 6 mostra o comportamento pulsativo do grau de inchamento das microesferas com a variação de pH de 1,2 (curva descendente) e pH de 7,4 (curva ascendente). O inchamento e a contração das microesferas pode ser acompanhado pela variação do diâmetro das partículas em função do tempo (D_t/D_i , diâmetro das partículas em um tempo t / diâmetro inicial das partículas). O grau de inchamento é o parâmetro mais importante a ser avaliado em hidrogéis para liberação controlada de fármaco e depende de variações de pH, neste caso diminuindo o pH as microesferas se contraem e a liberação de diclofenaco também diminui.

Semi-IPNs condutoras baseadas em polianilina (Pan) e PVA foram obtidas por Gangopadhyay e colab. (44) através da reticulação do PVA com formaldeído. A preparação das S-IPNs ocorre em duas etapas, preparação das blendas Pan/PVA e posterior adição do agente de reticulação. O material na forma de filme flexível apresenta boas propriedades térmicas e mecânicas, e condutividade que varia com a composição destes, como pode ser observado na Tabela 1.

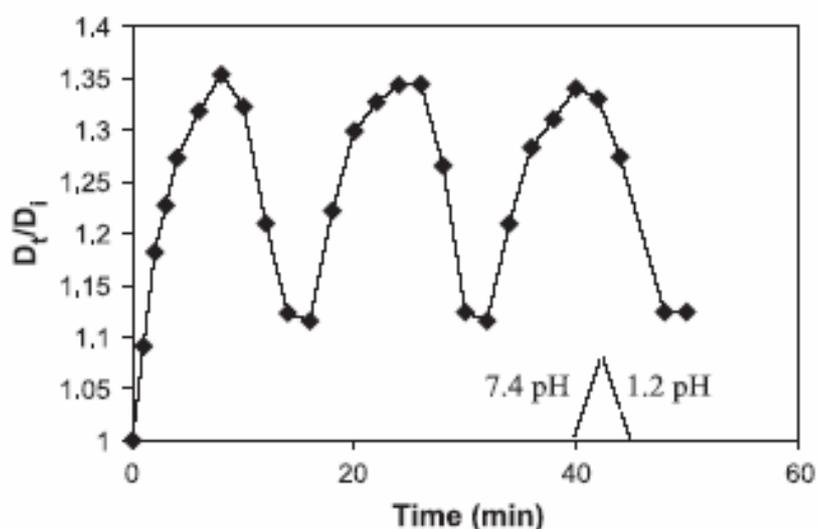


Figura 6: Variação do inchamento das microesferas de PVA/PAA em relação ao tempo para pH 1,2 e 7,4 (43).

Tabela 1: Condutividade e propriedades físicas de filmes Pan/PVA (44).

Especificação da amostra	Condutividade (S cm ⁻¹)	Tenacidade (Kg mm ⁻²)	Elongação (%)	Módulo (Kg mm ⁻²)
PVA	-	4,12	6,41	144,62
PVA-C	-	3,34	7,47	116,00
I-1	5,6x10 ⁻⁶	1,93	93,35	51,33
I-2	2,3x10 ⁻⁴	2,57	66,12	68,31
I-3	9,8x10 ⁻⁴	2,74	40,50	74,30
I-4	5,5x10 ⁻²	3,20	13,60	57,63

* Os números 1 a 4 correspondem a 1 a 4 mL de anilina usada na síntese da IPN.

Outro estudo envolvendo PVA e Pan foi realizado por Azevedo e colab. (45), porém a semi-IPN desenvolvida foi reticulada com glutaraldeído com a utilização de H₂SO₄ como catalisador da reação. Xiao e colab. (46) desenvolveram um hidrogel degradável de PVA e um diácido derivado do ácido lático (ELDA). O hidrogel foi preparado misturando-se uma solução 10% de PVA em meio aquoso a uma quantidade adequada de ELDA que permaneceu por 7 h a uma temperatura de 85°C para se completar a reação de reticulação. A degradação hidrolítica dos hidrogéis foi realizada em solução salina de fosfato (pH = 7,4) e foi visto que a perda de massa é maior quanto maior for a fração molar de ELDA no hidrogel, o que sugere que a degradação do PVA é mais lenta, como pode ser observado na Figura 7.

Hidrogéis de semi-IPN compostas de PVA e quitosana foram sintetizados através da mistura de diferentes proporções de soluções de PVA e quitosana. Cloreto de acrilóila e o fotoiniciador 2,2-dimetoxi-2-fenilacetofenona (DMPAP) foram previamente adicionados à solução de PVA. A mistura em placa de petri foi exposta à radiação UV para reticulação do PVA. Os grupos hidroxila presentes na quitosana são pouco reativos, e os grupos amina não reagem com cloreto de acrilóila, garantindo a formação de semi-IPNs. Kim e colab. (47) analisaram a quantidade de água livre nos hidrogéis após o inchamento através da técnica de DSC. Um sinal endotérmico foi observado a aproximadamente 2°C referente ao calor de fusão da água livre nos hidrogéis como pode ser visto na Figura 8.

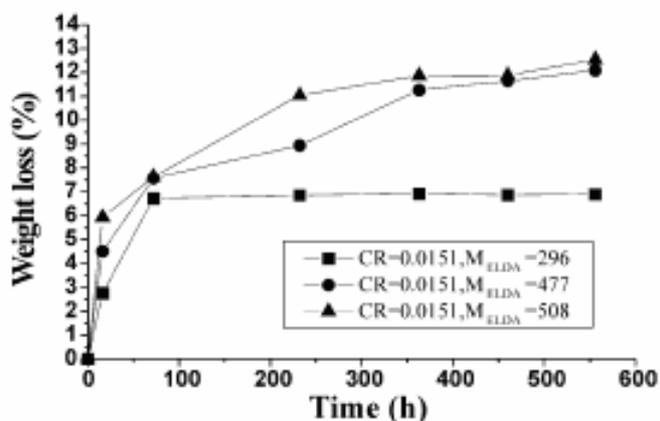


Figura 7: Perda de massa de hidrogéis PVA/ELDA submetidos a diferentes períodos de degradação em solução salina de fosfato (pH =7,4) a 37 ° C (46).

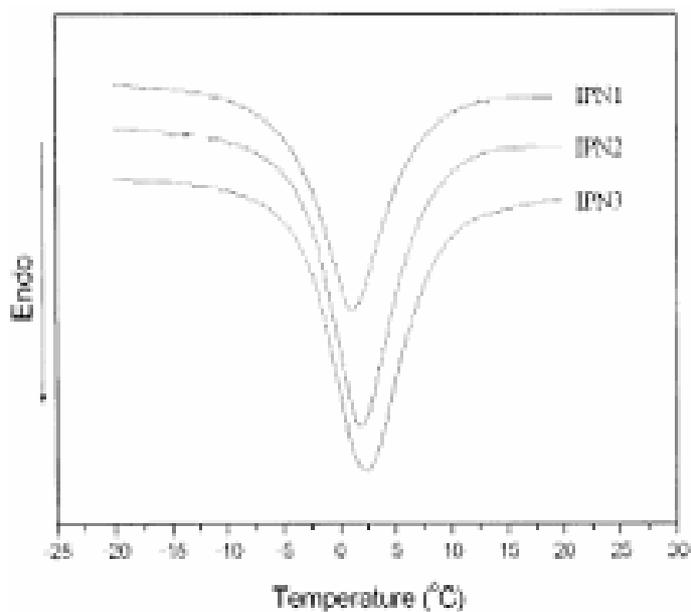


Figura 8: Termograma de DSC dos hidrogéis PVA/QUI totalmente inchados em água (47).

2.6 Polivinilpirrolidona

A polivinilpirrolidona (PVP) é um polímero sintético biodegradável, solúvel em água e utilizado como hidrogel em formulações com quitosana (48) e compósitos de poli(estireno-co-metacrilato de N-dimetilaminoetil) formando microesferas, IPN com poli(ácido acrílico) (49) e metilcelulose de hidroxipropil. A presença do PVP num

sistema binário garante aumento na permeabilidade do fármaco em relação ao homopolímero (48) e por isso tem grande importância na área farmacêutica. O PVP é também largamente utilizado na área médica em função de sua alta biocompatibilidade.

Em trabalho recente, Can, H.K. (50) relata a aplicação de PVP para obtenção de hidrogéis através da exposição de uma solução aquosa de PVP/ânion persulfato a radiação gamma, e propôs a utilização deste material para aplicações biomédicas. As características físicas e mecânicas do gel resultante dependem da fração de radiação aplicada, que comprova que a radiação promove a reticulação das cadeias de PVP e conseqüentemente a formação de uma estrutura de rede.

Os hidrogéis de PVP apresentam excelente biocompatibilidade e transparência, no entanto têm limitações de aplicação em função de propriedades mecânicas inferiores. No sentido de superar esta limitação diversos estudos têm sido realizados utilizando PVP em misturas com outros polímeros. Hidrogéis compostos por polímeros naturais e sintéticos podem resultar em materiais que combinem boas propriedades mecânicas e propriedades biológicas. Hidrogéis de quitosana/PVP podem ser sintetizados utilizando radiação para formação de semi-IPNs através da reticulação das cadeias de PVP e mantendo a quitosana linear, como relatado por Dergunov e colab. (51). Neste trabalho foi avaliado o grau de inchamento dos hidrogéis em função da quantidade de quitosana e PVP presentes. Como pode ser observado na Figura 9 quanto maior a proporção de quitosana no hidrogel, maior o grau de inchamento uma vez que a quitosana está presente na forma de cadeias lineares.

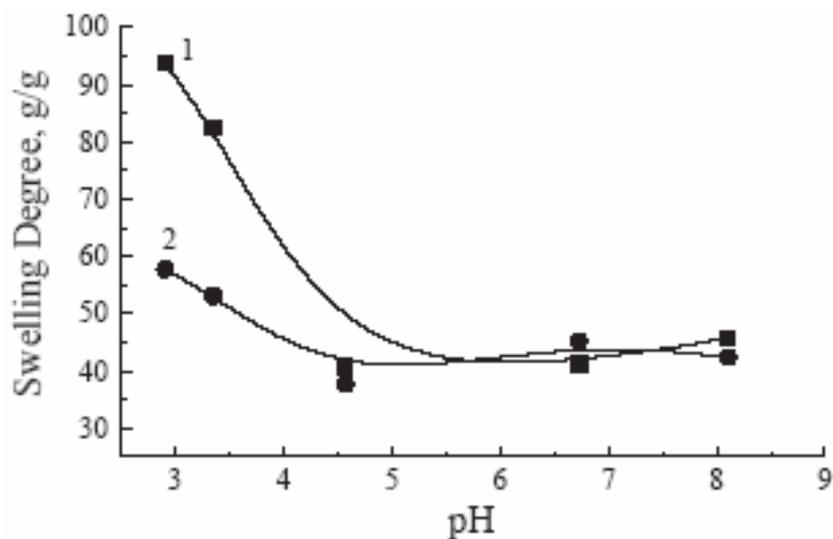


Figura 9: Variação do grau de inchamento de hidrogéis quitosana/PVP (1) 1/1 e (2) 1/2 (% p/p) em função do pH (51).

Membranas não tóxicas, biodegradáveis, sensíveis a variações de pH e com potencial habilidade para imobilizar e absorver proteínas foram desenvolvidas a partir de análogos de quitosana carboximetilada (CM-quitosana) e PVP também com uso de radiação (52). A Figura 10 mostra o aumento da resistência mecânica de filmes em função do aumento da quantidade de quitosana na composição.

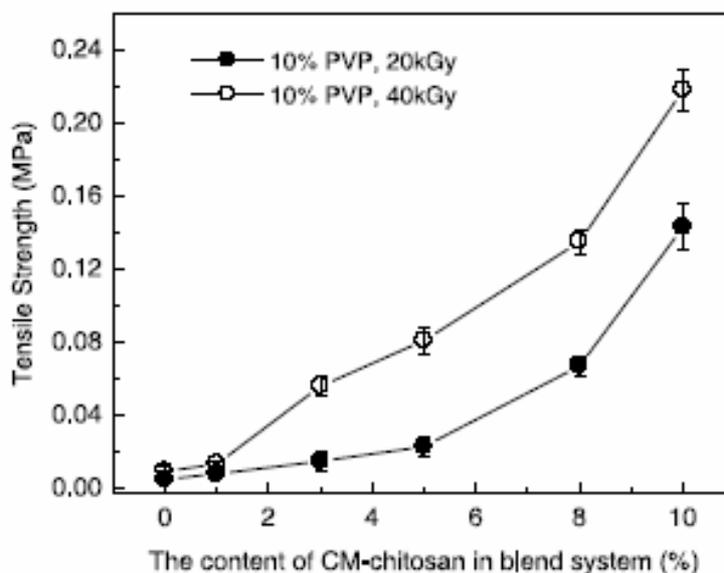


Figura 10: Tensão de ruptura de hidrogéis PVP/CM quitosana em função da composição (52).

2.7 Caracterização dos hidrogéis

Dependendo do tipo da aplicação e da propriedade em estudo as técnicas de caracterização utilizadas ou selecionadas para melhor avaliar o comportamento dos hidrogéis tem sido aquelas utilizadas para os demais sistemas poliméricos tradicionalmente técnicas de análise térmica, espectroscópicas, microscópicas. A técnica de análise térmica como calorimetria diferencial de varredura (DSC), análise termogravimétrica (TGA), e análise dinâmico-mecânica (DMA), tem sido fundamentais na avaliação das redes poliméricas que formam os hidrogéis. Diversas propriedades mecânicas como resistência a tensão, módulo, tensão de ruptura e dureza, além da temperatura de transição vítrea (T_g), temperatura de fusão (T_m), bem como a estabilidade térmica do material tem sido avaliada (39).

Análises espectroscópicas, tais como infravermelho, Raman, ressonância magnética nuclear, permitem avaliar a natureza química dos hidrogéis bem como acompanhar a reação de obtenção das redes ou reticulação dos polímeros (39). Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) tem sido utilizada para avaliar a morfologia do material observando-se a ocorrência de separação bem como inversão de fase e tamanho dos domínios formados.

Os hidrogéis que apresentam características de polieletrólitos podem ser tratados ou caracterizados na sua forma sólida quanto a seu grau de inchamento e condutividade iônica.

2.7.1 Grau de inchamento de redes poliméricas

Independente da estrutura da rede polimérica formada, quando os hidrogéis são baseados em quitosana com reticulações covalentes os sistemas são considerados porosos. Este termo é utilizado para definir redes que contem água livre capaz de difundir através do hidrogel. Em função da estrutura porosa estes hidrogéis podem ser utilizados como sistemas de liberação controlada de fármacos por difusão através da rede polimérica inchada interceptada por solvente. O grau de inchamento de um hidrogel é definido pela quantidade de solvente que a rede polimérica formadora do

hidrogel é capaz de absorver. Como resultado de um maior ou menor grau de inchamento ocorre um aumento ou diminuição no tamanho dos poros da rede polimérica, quando a rede está na forma inchada e seus poros são maiores, o fármaco que foi carregado em seu interior é capaz de difundir para o meio externo através dos poros.

A quitosana apresenta em sua estrutura química grupos NH_2 livres mesmo após a reação de reticulação com dialdeídos, os quais em meio aquoso ácido (H^+) estarão protonados, o que causa uma repulsão das cadeias poliméricas de quitosana resultando em um maior grau de inchamento em pH baixo. A Figura 11 mostra esquematicamente o efeito da variação do pH no inchamento da estrutura em hidrogéis compostos de quitosana (36).

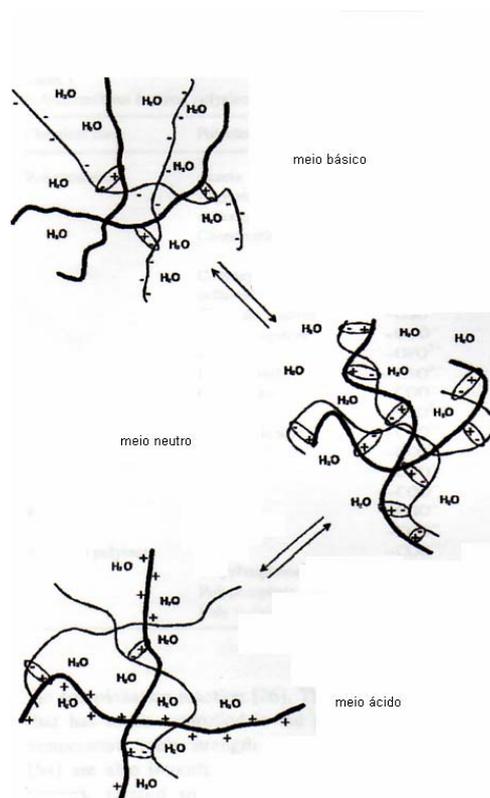


Figura 11: Representação do inchamento de uma semi-IPN de quitosana reticulada em diferentes pHs (36).

2.7.2 Espectroscopia de impedância eletroquímica / corrente alternada (a. c.) (53)

A investigação da condutividade iônica em polieletrólitos pode ser realizada através da técnica de espectroscopia de impedância eletroquímica (EIE). De fato, a espectroscopia de impedância é um método analítico empregado em estudos eletroquímicos bem como em diversos campos da ciência de materiais.

2.7.2.1 Teoria a.c. análise do plano complexo

Quando uma tensão senoidal (volts) é aplicada a uma célula eletroquímica, em consequência uma corrente senoidal irá fluir. A voltagem senoidal e a corrente de resposta podem ser matematicamente expressas por $\Delta E \sin \omega t$ e $\Delta I \sin (\omega t + \theta)$ respectivamente. Durante esta discussão E é usado para expressar a voltagem aplicada, I a corrente, ω a frequência angular ($\omega = 2\pi f$), e t o tempo.

A impedância é definida pelo plano complexo e a sua magnitude dada pela equação $|Z| = |\Delta E|/|\Delta I|$. O ângulo de fase θ é a diferença de fase entre a voltagem aplicada e a corrente resultante. A impedância é uma quantidade vetorial, possuindo ambas, magnitude e direção. A impedância complexa pode ser descrita tanto pelos escalares $|Z|$ e ângulo θ quanto pelos componentes reais e imaginários no plano complexo. No primeiro caso tem-se a representação no plano de Bode onde na ordenada tem-se o módulo de $Z = (Z'^2 + Z''^2)^{1/2}$ e na abscissa o ângulo de fase θ . O diagrama de Nyquist apresenta na ordenada a componente imaginária da impedância e a componente real na abscissa.

A impedância eletroquímica de células contendo elementos elétricos como resistência pura, capacitância pura e a combinação desses elementos em série e paralelo pode se constituir num resistor, capacitor ou numa combinação destes, respectivamente.

Quando uma célula eletroquímica contém o valor de um resistor puro (Ω) significa que pode ser expressa matematicamente através da fórmula: $\Delta E/\Delta I = |Z| = R$ e $\theta = 0$

A Figura 13 (a) mostra o plano de impedância complexo de um resistor. A relação entre $|Z|$ e o θ para um resistor puro permanece a mesma para todas as frequências de voltagem. O resistor é um elemento que não depende da frequência.

Na realidade a célula eletroquímica contendo resistência pura não existe. A formação de uma célula para eletrólito sólido deve conter o elemento capacitivo.

Quando uma célula eletroquímica contém um capacitor puro as ondas de voltagem e corrente, numa frequência particular, apresentam ângulo de fase de 90° . Através da aplicação da teoria a.c. a impedância dos elementos elétricos puros podem ser expressos matematicamente através das relações: $Z' = R$ para resistência; $Z'' = 1/j\omega C$ para capacitância e $Z''' = j\omega L$ para Indutância, onde j é igual a raiz de menos 1 ($j = \sqrt{-1}$). O valor de Z para um capacitor puro depende do valor da capacitância (C) e do valor de frequência angular (ω). O efeito de mudança de frequência é ilustrado pelo plano de impedância na Figura 12 (b).

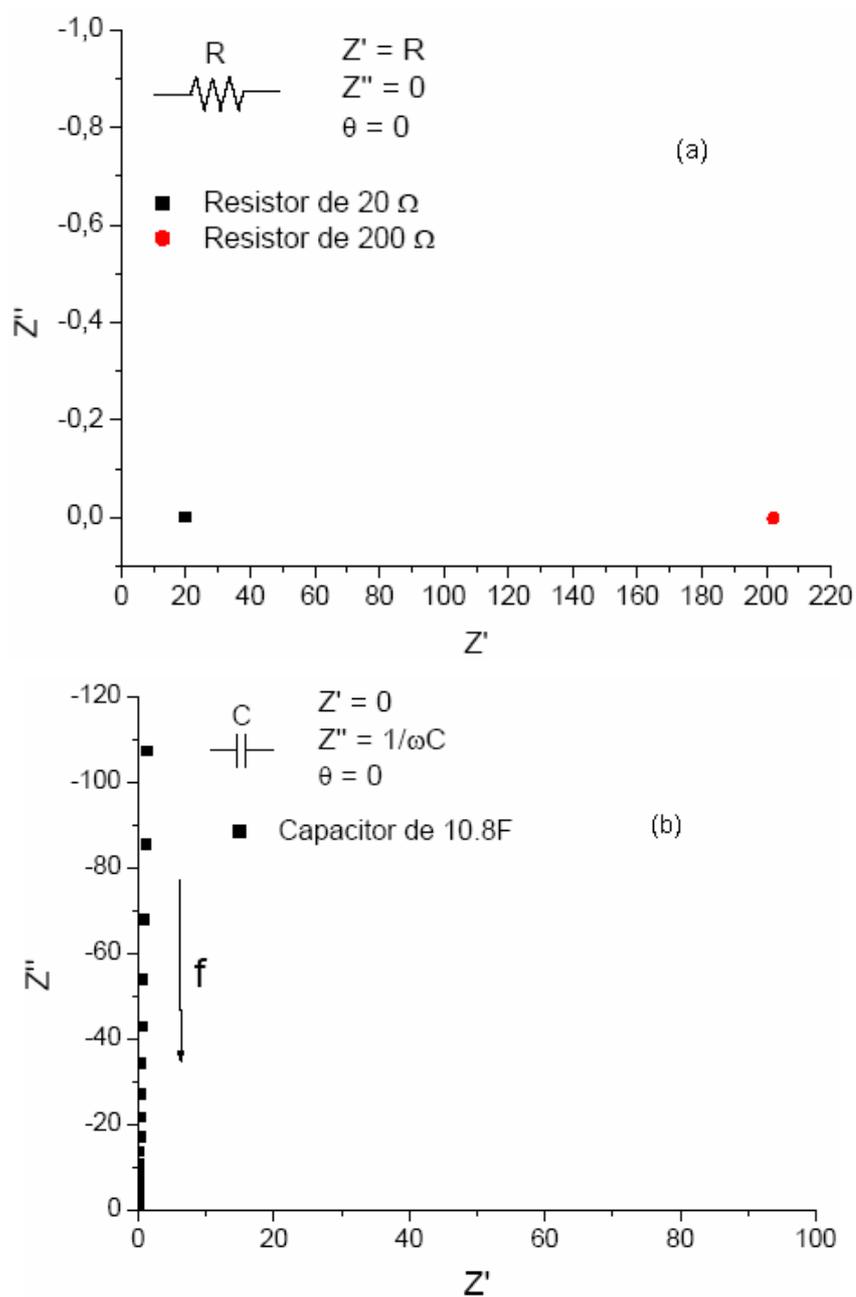


Figura 12: Diagrama de Nyquist de resistor de 20 e 200 Ω (a); plano complexo de capacitor 10,8 F (b) (53).

Células eletroquímicas reais não possuem análogos elétricos isolados, mas combinações de elementos de resistência, capacitância e indutância. Nesta discussão os elementos eletroquímicos ficarão restritos a resistores e capacitores, embora os indutores frequentemente estejam presentes nas células reais. Uma célula

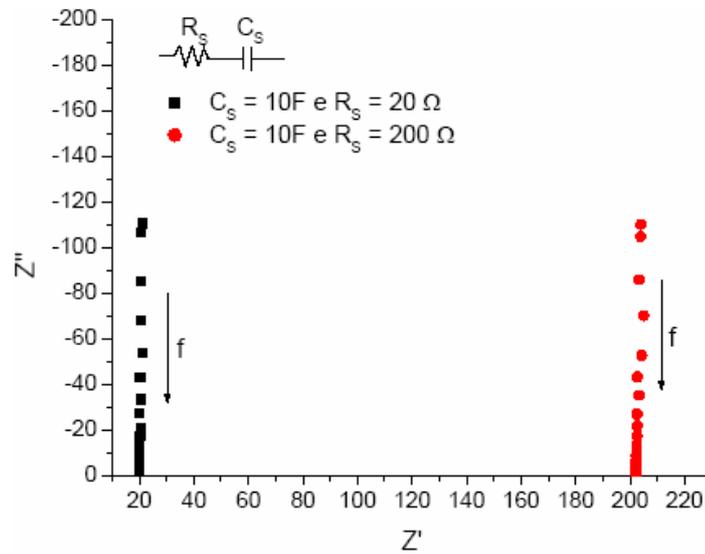
eletroquímica consiste num eletrólito sólido e no eletrodo, que pode ser considerada como uma “caixa preta” elétrica. Na análise do plano complexo a meta é exatamente descobrir quais as combinações de elementos presentes nesta “caixa preta”, através da modelagem dos dados experimentais da variação da frequência usando combinações de resistores e capacitores. A determinação do circuito equivalente se constitui numa ferramenta fundamental da análise do plano complexo.

2.7.2.2 Resistor e capacitor em série

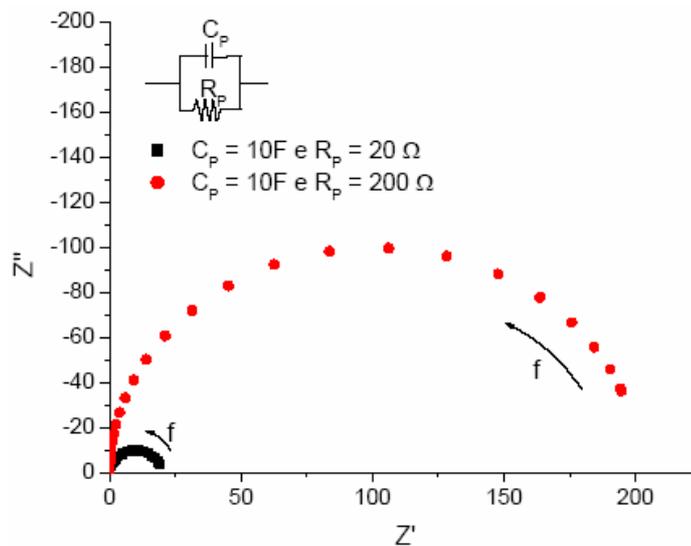
O circuito em série de um capacitor (C_s) e um resistor (R_s) pode ser descrito matematicamente por: $Z = R_s + 1/j\omega C_s = R_s - j/\omega C_s$. Desde que: $Z = Z' - jZ''$ e $Z' = R_s$ e $Z'' = 1/\omega C_s$. Através do diagrama de impedância mostrado na Figura 14 (a), é possível obter os valores de Z' e Z'' em diferentes frequências e calcular os valores de R_s e C_s . O gráfico de resposta consiste em todos os pontos formando uma linha vertical paralela ao eixo de Z' .

2.7.2.3 Resistor e capacitor em paralelo

Para circuitos em paralelo a impedância pode ser relacionada à resistência (R_p), capacitância (C_p) e a frequência angular (ω). Para se obter expressões que permitam calcular os valores de C_p e R_p a partir dos valores de Z' e Z'' do gráfico de impedância são necessários alguns rearranjos matemáticos. No caso de um circuito em paralelo o gráfico resultante tem a forma de um semicírculo, conforme mostra a Figura 13 (b).



(a)



(b)

Figura 13: Diagrama de Nyquist de um capacitor e resistor (circuitos com resistores de 20 e 200 Ω e capacitor de 10F). (a) associação em série e (b) associação em paralelo (53).

2.7.2.4 Plano Complexo de um eletrólito sólido ideal

Embora a interpretação dos dados de impedância não seja fácil, a utilização desta técnica é muito importante para a caracterização de eletrólitos sólidos. O circuito elétrico de referência que simula uma célula eletroquímica ideal é aquele de um resistor

e capacitor em paralelo cujo diagrama de impedância está mostrado na Figura 14 (b). A célula eletroquímica para um eletrólito consiste de um eletrólito sólido colocado entre dois eletrodos. Os eletrodos são feitos em material que bloqueia a condutividade dos íons e o circuito é representado por uma resistência em série com uma resistência e um capacitor em paralelo. A Figura 14 mostra um esquema da célula eletroquímica, diagrama de impedância e o circuito equivalente para um eletrólito sólido ideal.

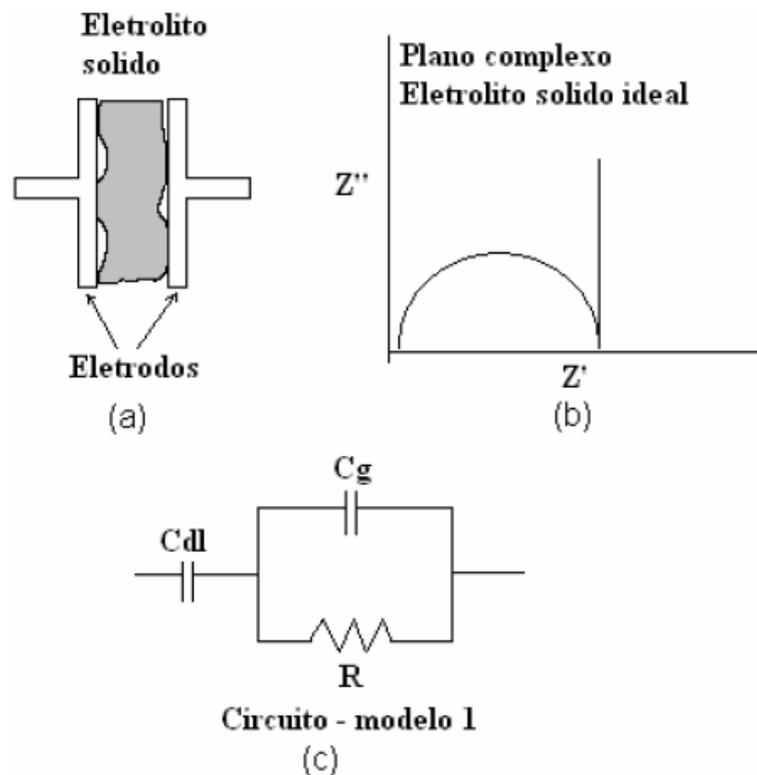


Figura 14: Eletrólito sólido ideal. (a) Célula eletroquímica; (b) diagrama de Nyquist e (c) circuito equivalente (53).

Os componentes do circuito podem ser descritos como capacitância referente à dupla camada devido à interface eletrodo/eletrólito (C_{dl}), a resistência (R) do eletrólito sólido e a capacitância geométrica do eletrólito (C_g). O gráfico de impedância no plano complexo é uma combinação entre um semicírculo e uma reta paralela ao eixo imaginário causada pelo elemento capacitivo da interface eletrodo/eletrólito associada basicamente ao eletrodo. O semicírculo é causado pela combinação em paralelo da resistência com a capacitância geométrica. Na prática os eletrólitos sólidos

não se comportam idealmente e algumas alterações no circuito devem ser feitas para ajustar o comportamento real da célula eletroquímica ao circuito equivalente.

O diagrama de Bode (Figura 15) é obtido através da espectroscopia de impedância eletroquímica, este diagrama é fundamental para compreensão do comportamento do material com relação a variações de frequência.

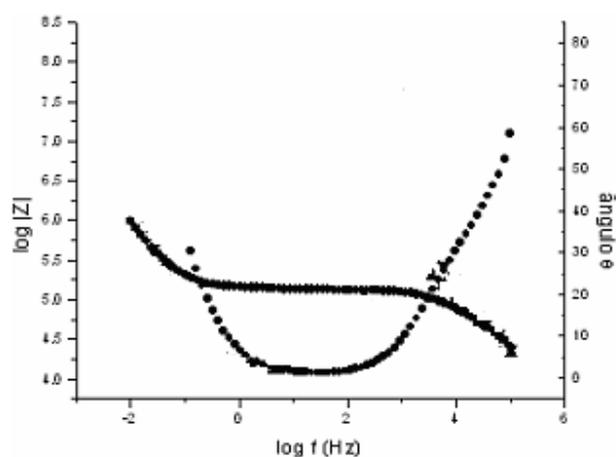


Figura 15: Diagrama de Bode.

A representações de $\log |Z|$ ($|Z|$ - módulo da impedância) e θ (ângulo de fase) vs $\log \omega$ (ω - frequência), chamadas de curvas de Bode, são de grande importância para a interpretação de dados de impedância, pois as informações obtidas a partir destes gráficos podem ser complementares às obtidas no diagrama de Nyquist. Conforme pode ser observado na Figura 15, as alterações no módulo da impedância indicam os efeitos da resistência à transferência de carga no sistema. Por outro lado, à medida que a frequência do sistema é aumentada observam-se alterações no ângulo de fase entre o potencial aplicado e a corrente resultante. Esta alteração no ângulo de fase possibilita a obtenção de informações sobre a componente capacitiva do sistema, uma vez que as componentes capacitivas introduzem um comportamento co-senoidal na corrente.

2.8 Impedância eletroquímica aplicada a polieletrólitos

Existem dois tipos de capacitores eletroquímicos classificados de acordo com o mecanismo de armazenamento de energia: capacitores sólidos de dupla camada (ELDC) e supercapacitores redox. Yang e colab. (54) desenvolveram capacitores eletroquímicos de dupla camada no estado sólido (ELDCs) baseados em eletrólitos poliméricos sólidos (SPEs) de PVA alcalino. O desempenho da capacitância eletroquímica dos capacitores foi estudado por voltametria cíclica, galvanoplastia e impedância eletroquímica. Para comparação foram preparados e testados dois tipos de célula ELDC. A célula ELDC desenvolvida com o SPE de PVA mostrou capacitância e ciclo de vida muito maiores do que o capacitor de polipropileno (PP)/ polietileno (PE). WADA e colab. (55) desenvolveram capacitores ELDC a partir de hidrogéis de PVA e glutaraldeído.

Resinas epoxi são amplamente empregadas nas áreas de tecnologia elétrica, eletrônica e mecânica em função de suas propriedades químicas, mecânicas e elétricas. Nucci e colab. (56) estudaram através de impedância eletroquímica, uma série de resinas epóxi curadas, com diferentes composições molares de 1,4-butanodiol diglicil éter, anidrido cis-1,2-ciclohexanodicarboxílico e trietilamina como iniciador. Valores de resistência numa faixa de 10^7 e $10^{13} \Omega$ foram encontrados e relacionados com a composição dos sistemas epoxi.

IPNs simultâneas baseadas em poliuretanos (óleo de castor-poli (etileno glicol)) e poli(2-vinil piridina) sintetizadas via polimerização radicalar e complexadas com LiClO_4 foram estudadas por Xie e colab. (32). As IPNs complexadas com LiClO_4 apresentaram uma mistura de condutividade iônica e eletrônica com efeitos sinérgicos. A condutividade total a 25°C alcançou a faixa de 10^{-3} - 10^{-2} Scm^{-1} .

2.9 Aplicação de hidrogéis a base de quitosana na liberação controlada de fármacos via oral

Embora existam diversos métodos de administração controlada de fármacos, durante este trabalho o enfoque dado será na administração via oral.

Ligações covalentes entre cadeias poliméricas levam a obtenção de uma estrutura de rede tridimensional permanente permitindo a difusão livre de água através da rede polimérica sem dissolução e aumentando a resistência mecânica dos hidrogéis. Como resultado destas características, hidrogéis baseados em quitosana covalentemente reticulada apresentam aplicação principal em sistemas de liberação controlada de fármacos. Nestes sistemas a característica fundamental a ser avaliada é a capacidade de inchamento dos hidrogéis.

Os métodos clássicos de transporte de fármacos incluem diferentes rotas de absorção, tais como ingestão pelo pulmão, pelo sistema digestivo e injeção muscular. Todos os métodos apresentam uma série de vantagens, desvantagens e limitações.

A ingestão via oral é amplamente utilizada, mas alguns fármacos não podem ser administrados desta forma devido ao seu sabor, ou por que são parcialmente destruídos pelo sistema digestivo, diminuindo sua eficiência, ou por que provocam efeitos adversos ao processo digestivo. A administração oral é também mais difícil de ser controlada e em casos de ingestão freqüente pode ser rejeitada pelo paciente. Existe ainda o efeito cíclico associado com a ingestão regular via oral, com relação à concentração de fármaco no sangue, esquematicamente mostrado na Figura 16 (a), a qual oscila entre valores superiores e inferiores a um nível máximo desejado e um mínimo para que este seja efetivo.

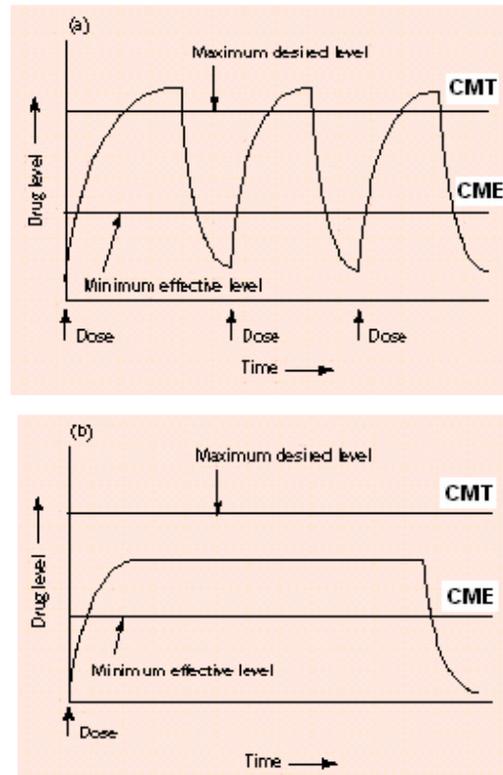


Figura 16: Perfil da concentração na corrente sanguínea de fármacos administrados (a) por via oral e (b) por método de liberação controlada, em função do tempo (CME = concentração mínima efetiva; CMT = concentração mínima tóxica) (57).

Em um sistema ideal deseja-se que a concentração de fármaco na corrente sanguínea seja mantida entre aquela mínima efetiva (CME) e a concentração mínima tóxica (CMT). Avanços na ingestão oral têm ocorrido através de formulações que permitem a liberação lenta do fármaco dentro dos limites de concentração máximo e mínimo, diminuindo os efeitos colaterais e aumentando a tolerância ao fármaco, a Figura 16 (b) mostra esquematicamente o perfil desejável para concentração de fármaco na corrente sanguínea.

Os sistemas de liberação controlada de fármacos utilizando materiais poliméricos, mais especificamente os hidrogéis, tem sido uma alternativa eficiente na administração de fármacos, estes sistemas combinam um material polimérico que pode ser chamado de carregador do fármaco que se deseja administrar. Quando em contato com fluídos biológicos, o material carregador ou hidrogel polimérico, incha e libera para

o meio o fármaco. Esta liberação pode ser controlada por fatores físico-químicos do organismo como pH, temperatura e força iônica, podendo ser constante ou cíclica por um longo período de tempo. O fármaco pode estar homogeneamente distribuído no material carregador ou encapsulado no caso de hidrogéis na forma de micro e nanoesferas, como pode ser observado esquematicamente na Figura 17 (57).

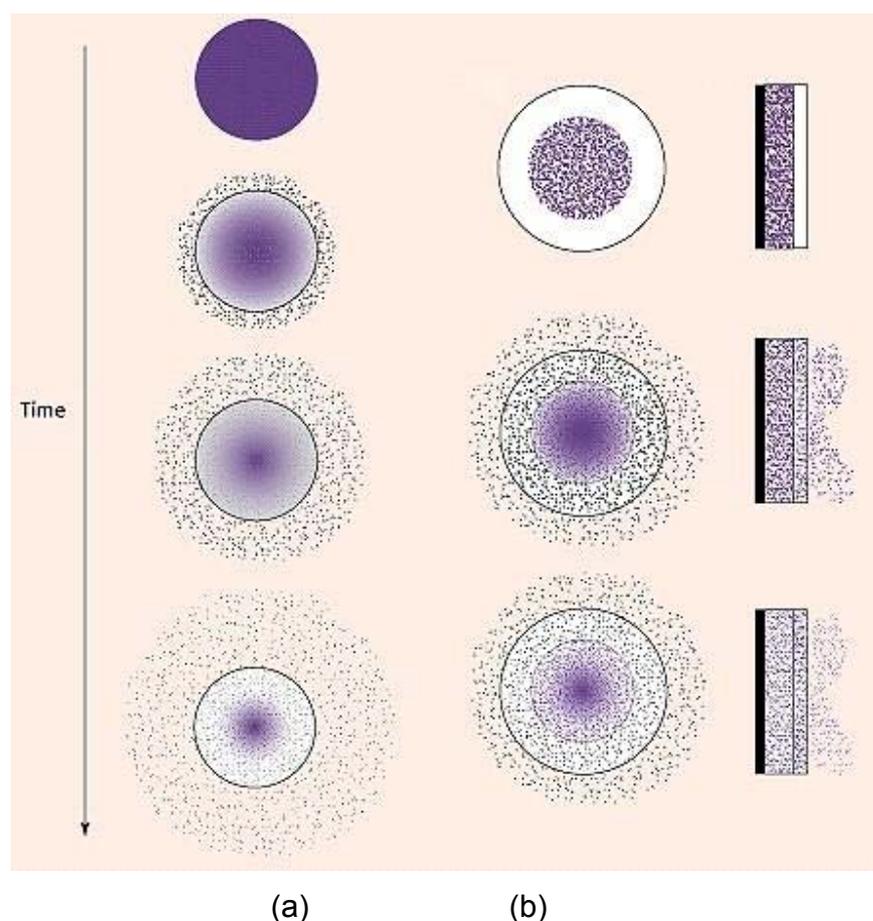


Figura 17: Representação esquemática da interação de um sistema polimérico e um fármaco, (a) fármaco homogeneamente distribuído no sistema polimérico e (b) encapsulamento do fármaco (57).

2.9.1 Amoxicilina

Amoxicilina, 7-[2-amino-2-(-4-hidróxifenil)-acetil] amino-3,3-dimetil-6-oxo-2-tia-5-azabicyclo[3,2,0] heptano-4-ácido carboxílico, é um antibiótico semi-sintético, oralmente absorvido com amplo espectro de ação, utilizado no tratamento de diversas

infecções causadas por bactérias, tanto em seres humanos como em animais. A estrutura química da amoxicilina está representada na Figura 18.

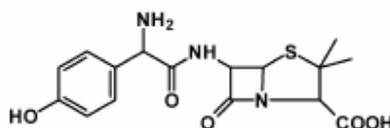


Figura 18: Estrutura química da amoxicilina.

Existem diversas técnicas analíticas de detecção deste fármaco, como por exemplo, a cromatografia líquida de alta performance (HPLC) e também a espectrofotometria de UV. Através da técnica de espectrofotometria de UV a detecção de amoxicilina é realizada no comprimento de onda de 276 nm. Sendo importante observar que a liberação de amoxicilina deve ser acompanhada em um período máximo de 9 horas.

3 Objetivo

Avaliar o efeito da composição química de hidrogéis a base de quitosana nas suas propriedades e liberação controlada de fármacos ou substâncias ativas por via oral.

Para tanto foram preparados hidrogéis de quitosana com polivinilpirrolidona ou poli (álcool vinílico) na forma de blendas e redes poliméricas em diferentes composições. A condutividade iônica dos hidrogéis bem como a liberação controlada de amoxicilina foram avaliadas a partir de membranas destes, visando a aplicação em adesivos ou *patches*.

4 Parte Experimental

Neste capítulo, estão citados os materiais utilizados e a metodologia adotada no desenvolvimento deste trabalho.

4.1 Materiais

Na obtenção dos hidrogéis foram utilizados, como recebidos, quitosana de baixa massa molar com grau de acetilação de 75-85% da Aldrich S.A., PVP (K30) com massa molar média entre 44.000 e 54.000 g/mol da Volp S.A, PVA de massa molar média igual a 100.000 g/mol com grau de hidrólise entre 86,5-89,5% da Vetec Química S.A., ácido acético da Aldrich S.A, amoxicilina farmacêutica em pó e solução aquosa de glutaraldeído 50%.

4.2 Preparação das blendas PVP/QUI e PVA/QUI

Uma solução de quitosana 2% (g/mL) foi preparada em ácido acético 0,1M e uma solução de PVP 4% (g/mL) foi preparada em água destilada. Em um béquer de 100 mL soluções de PVP e quitosana foram misturadas nas proporções volumétricas de 30/70 ou 50/50 ou 70/30% (v/v) para obtenção das blendas. A mistura foi mantida sob agitação mecânica (360 rpm) durante um período de 30 minutos a Ta. Após este período a mistura foi vertida em moldes de vidro e mantida a 37°C por 72 horas em estufa. As blendas obtidas na forma de filmes finos foram armazenadas sob vácuo até sua utilização. A identificação das blendas de PVP/QUI bem como as quantidades de cada polímero estão especificadas na Tabela 2.

A solução de quitosana 2% (g/mL) foi obtida conforme citado anteriormente, e uma solução de PVA 10% (g/mL) foi preparada em água destilada a 80°C. As blendas PVA/QUI foram obtidas da mesma forma que as blendas de PVP/QUI, utilizando as mesmas proporções volumétricas conforme mostrado na Tabela 2.

Tabela 2: Identificação e composição das blendas.

Amostras	Solução de PVP (mL)	Solução de PVA (mL)	Solução de quitosana (mL)	Razão PVP/QUI ou PVA/QUI (% p/p)
B1	30	-	70	46/54
B2	50	-	50	67/33
B3	70	-	30	82/18
B4	-	30	70	66/34
B5	-	50	50	83/17
B6	-	70	30	91/9

4.3 Preparação das semi-IPNs PVP/QUI

A solução de PVP 4% foi colocada em um béquer de 100 mL e sob agitação mecânica (360 rpm) foi adicionado lentamente 0,005 mols ou 0,008 mols de glutaraldeído. Após 10 minutos de agitação para dissolução total do glutaraldeído na solução de PVP, foi adicionada a solução de quitosana em proporções volumétricas de PVP/QUI de 30/70 ou 50/50 ou 70/30% (v/v), para obtenção das semi-IPNs. A mistura foi mantida sob agitação mecânica durante 30 minutos a T_a . Após este período a mistura foi vertida em moldes de vidro e mantida a 37°C por 72 horas em estufa. As amostras foram armazenadas sob vácuo até sua utilização. A Tabela 3 mostra a identificação e composição química das semi-IPNs.

Tabela 3: Identificação e composição das semi-IPNs.

Amostras	Solução de PVP (mL)	Solução de quitosana (mL)	Glutaraldeído (mols)	Razão PVP/QUI (% p/p)
S-IPN1	30	70	0,005	46/54
S-IPN2	50	50	0,005	67/33
S-IPN3	70	30	0,005	82/18
S-IPN4	30	70	0,008	46/54
S-IPN5	50	50	0,008	67/33
S-IPN6	70	30	0,008	82/18

4.4 Preparação das semi-IPNs de PVP/QUI contendo amoxicilina

A amoxicilina (20 mg) foi adicionada à mistura das soluções de PVP 4% e quitosana 2%, e esta foi mantida sob agitação mecânica (360 rpm) por 30 minutos, sendo então adicionado 0,005 mol de glutaraldeído. A mistura foi mantida sob agitação durante 30 minutos a Ta. Após este período a mistura foi vertida em moldes de vidro e mantida a 37°C por 72 horas em estufa. As amostras foram armazenadas sob vácuo até sua utilização. A Tabela 4 mostra a identificação das semi-IPNs contendo amoxicilina.

Tabela 4: Identificação e composição das semi-IPNs contendo amoxicilina.

Amostras	Solução de PVP (mL)	Solução de quitosana (mL)	Glutaraldeído (mols)	Razão PVP/QUI (% p/p)	Amoxicilina incorporada (mg)
S-IPNA1	30	70	0,005	46/54	20
S-IPNA2	50	50	0,005	67/33	20
S-IPNA3	70	30	0,005	82/18	20

4.4 Preparação das HPNs PVA/QUI

A metodologia desenvolvida para obtenção dos hidrogéis PVA/QUI foi a mesma empregada para obtenção dos hidrogéis PVP/QUI (Tabela 3), utilizando o mesmo tempo reacional e tratamento térmico. As HPNs foram sintetizadas variando-se as proporções em peso de PVA e quitosana e também utilizando concentrações variáveis de glutaraldeído de 0,005 e 0,008 mols. A identificação das amostras bem como a composição química pode ser vista na Tabela 5.

Tabela 5: Identificação e composição das HPNs.

Amostras	Solução de PVA (mL)	Solução de quitosana (mL)	Glutaraldeído (mols)	Razão PVA/QUI (% p/p)
HPN1	30	70	0,005	66/34
HPN2	50	50	0,005	83/17
HPN3	70	30	0,005	91/9
HPN4	30	70	0,008	66/34
HPN5	50	50	0,008	83/17
HPN6	70	30	0,008	91/9

4.6 Preparação das HPNs de PVA/QUI contendo amoxicilina

Para a preparação das HPNs contendo amoxicilina foi utilizada a mesma metodologia das semi-IPNs contendo amoxicilina. A Tabela 6 mostra a identificação das HPNs contendo amoxicilina.

Tabela 6: Identificação e composição das HPNs contendo amoxicilina.

Amostras	Solução de PVA (mL)	Solução de quitosana (mL)	Glutaraldeído (mols)	Razão PVA/QUI (% p/p)	Amoxicilina incorporada (mg)
HPNA1	30	70	0,005	66/34	20
HPNA2	50	50	0,005	83/17	20
HPNA3	70	30	0,005	91/9	20

4.7 Caracterização dos hidrogéis

Os hidrogéis obtidos foram caracterizados com relação às suas propriedades físicas, químicas, térmicas e mecânicas. Os hidrogéis foram avaliados quanto o seu grau de inchamento e analisados por espectroscopia de FTIR, termogravimetria, calorimetria diferencial de varredura, análise dinâmico mecânica. A avaliação da condutividade das membranas das blendas e redes poliméricas foi realizada através de espectroscopia de impedância eletroquímica no Instituto de Química da UFRGS.

4.7.1 Espectroscopia de infravermelho (FTIR)

A caracterização dos polímeros puros e dos hidrogéis por FTIR foi realizada em espectrofotômetro FT-IR Perkin Elmer spectrum 1000, sendo analisados na faixa de 4000 – 400 cm^{-1} . Nesta frequência a radiação infravermelho quando absorvida, converte-se em energia de vibração molecular, sendo possível a identificação de grupos funcionais presentes na estrutura do material e assim acompanhar as modificações nas estruturas químicas dos polímeros. As análises foram feitas em pastilhas de KBr.

4.7.2 Espectroscopia de impedância eletroquímica

As análises de impedância foram realizadas utilizando um analisador de resposta de frequência AUTOLAB PGSTAT 30/FRA 2 no intervalo de frequência 10 kHz – 10 mHz e amplitude de voltagem igual a 10 mV. A espessura dos filmes variou de 25 a 32 μm com área de aproximadamente 1,5 cm^2 . Os experimentos foram realizados a 25°C. A condutividade dos filmes foi calculada conforme a equação ($\delta = 1/R \cdot (l/A)$ ($\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$)), que relaciona a condutividade iônica (δ), a espessura do filme (l), a resistência do polímero (R) e a área transversal do material analisado (A).

Para as medidas de impedância os hidrogéis foram colocados entre dois eletrodos de aço inoxidável (SS304) sobre pressão constante, conforme a Figura 19.

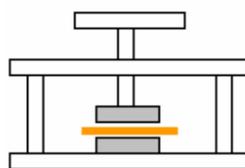


Figura 19: Modelo da célula para a medida de impedância eletroquímica. O filme de eletrólito polimérico foi colocado entre dois eletrodos de aço inoxidável.

4.7.3 Calorimetria diferencial de varredura (DSC)

Para análises de DSC, foi empregado um calorímetro diferencial modelo DSC2910 da TA Instruments, com unidade de controle de temperatura TA 2100, com amostras na forma de filmes de aproximadamente 5 mg acondicionadas em cápsulas de alumínio. A taxa de aquecimento utilizada nas análises foi de 10°C/min no intervalo de temperatura de – 120 a 200°C.

4.7.4 Análise termogravimétrica (TGA)

A análise termogravimétrica permite acompanhar a perda de massa de uma amostra em função da elevação da temperatura ou do tempo de análise. Variações na massa ocorrem devido a transformações químicas ou físicas, como perda de material por volatilização, decomposição ou vaporização. As análises de TGA foram feitas em aparelho da TA Instruments modelo 2050, sob atmosfera de N₂. As análises foram realizadas no intervalo de temperatura de 30°C a 1000°C com taxa de aquecimento de 20°C/min. A quantidade de amostra utilizada foi aproximadamente 10 mg e a calibração do aparelho foi feita com oxalato de cálcio e alumínio.

4.7.5 Análise dinâmico mecânica (DMA)

O aparelho de análise dinâmico mecânica utilizado neste trabalho foi o modelo 2980 da TA Instruments. As análises foram realizadas com taxa de aquecimento de 5°C/min de -100 a 150°C com frequência de 1 Hz. Foram determinadas a temperatura de transição vítrea através da curva $\tan \delta$, os módulos de armazenamento (E') e perda (E'').

4.7.6 Teste de inchamento

Os testes de inchamento foram realizados a 25°C para determinação do grau de inchamento dos hidrogéis e comprovação da reação de reticulação comparativamente a solubilização dos filmes das blendas (sem adição de glutaraldeído). Os solventes testados foram soluções aquosas de pH 3, 7 e 9. Os corpos de prova foram preparados na medida de 2,0 x 1,0 cm², com espessuras

variáveis entre 25 e 32 μm e testados em triplicata. As amostras secas e previamente pesadas foram imersas em solvente e a cada 30 minutos estas foram removidas e secas com auxílio de papel filtro para remover o excesso de água superficial sendo então pesadas novamente. Esse procedimento foi repetido até completar um tempo total de 400 minutos de imersão. Os corpos de prova ficaram imersos em água por um período total de 36 horas para determinação do tempo necessário para se alcançar o grau inchamento máximo.

O grau de inchamento dos hidrogéis foi calculado através da relação existente entre o peso da amostra seca (PS) e o peso da amostra inchada (PI) a partir da equação: grau de Inchamento (%) = $((PI - PS) / PS) \times 100$.

4.7.7 Teste de liberação controlada de amoxicilina

As amostras de semi-IPNs e HPNs contendo amoxicilina foram testadas quanto o transporte passivo em uma célula de difusão simplificada para avaliação da potencialidade destes hidrogéis como reservatório de fármaco para liberação controlada. Os solventes testados para o transporte passivo de amoxicilina foram água destilada e soluções aquosas de pH 3 e pH 9.

Os testes de transporte passivo de fármaco foram realizados em uma célula de difusão simplificada imersa em banho-maria a temperatura de 25°C, sem agitação. Alíquotas de 2 mL foram retiradas a cada 30 minutos em um período de 400 minutos. A cada alíquota retirada uma quantidade igual de solução fresca era recolocada no recipiente com volume total de 25 mL, a quantidade de amoxicilina transportada ou liberada foi determinada por espectrofotometria de ultravioleta (UV/vis) no comprimento de onda fixo de 276 nm. O equipamento utilizado foi o UNICAM UV1 Modelo V1.08 do Instituto de Fisiologia da UFRGS. A absorbância medida foi convertida em concentração através da curva de calibração de amoxicilina mostra a Figura 20.

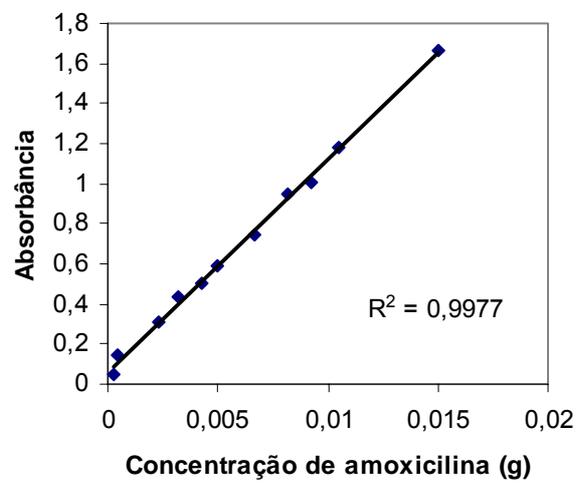


Figura 20: Curva de calibração de amoxicilina.

5 Resultados e discussões

Neste trabalho foram preparados hidrogéis de PVP/QUI e PVA/QUI na forma de blendas, semi-IPNs e HPNs respectivamente. A composição química destes tem grande influência nas propriedades físicas, químicas e mecânicas dos hidrogéis, portanto em um primeiro momento foram desenvolvidas as blendas de PVP/QUI e PVA/QUI, a seguir com a utilização do agente de reticulação glutaraldeído, foram obtidas as semi-IPNs de PVP/QUI e as HPNs de PVA/QUI. Um estudo foi realizado para otimizar a técnica de obtenção dos hidrogéis, bem como para avaliar quais parâmetros de síntese levavam a mudanças nas propriedades finais dos hidrogéis obtidos. Fatores relevantes como razões dos diferentes polímeros e a concentração do agente de reticulação foram testados. As redes poliméricas, semi-IPNs e HPNs, foram obtidas a partir das mesmas proporções das blendas utilizando-se três diferentes tratamentos térmicos, à temperatura ambiente, 37 e 65°C, porém resultados satisfatórios foram alcançados somente na temperatura de 37°C. A partir destes dados todas as reações de reticulação foram realizadas sempre segundo este tratamento térmico. Os hidrogéis foram utilizados em estudos de eletroquímica através da técnica de espectroscopia de impedância para avaliar a característica destes como polieletrólitos. Os hidrogéis desenvolvidos foram então avaliados como reservatórios de amoxicilina em testes de transporte passivo.

As soluções dos polímeros utilizados foram realizadas de acordo com o limite de solubilidade de cada um, desta forma a solução de quitosana foi de 2% (m/v), a de PVP de 4% (m/v) e PVA 10% (m/v).

5.1 Semi-IPNs de PVP/QUI

A síntese das semi-IPNs de PVP/QUI consiste na reticulação das cadeias poliméricas da quitosana através da reação com o agente de reticulação glutaraldeído. Como descrito anteriormente a quitosana apresenta em sua estrutura grupamentos NH_2 que são capazes de reagir em meio ácido com os grupamentos aldeído do

glutaraldeído, formando iminas, como mostrado na Figura 21, com consequente reticulação das cadeias poliméricas produzindo uma rede tridimensional.

As cadeias poliméricas do PVP permanecem interpenetradas na estrutura da rede formada pela quitosana (59), como mostrado esquematicamente na Figura 22.

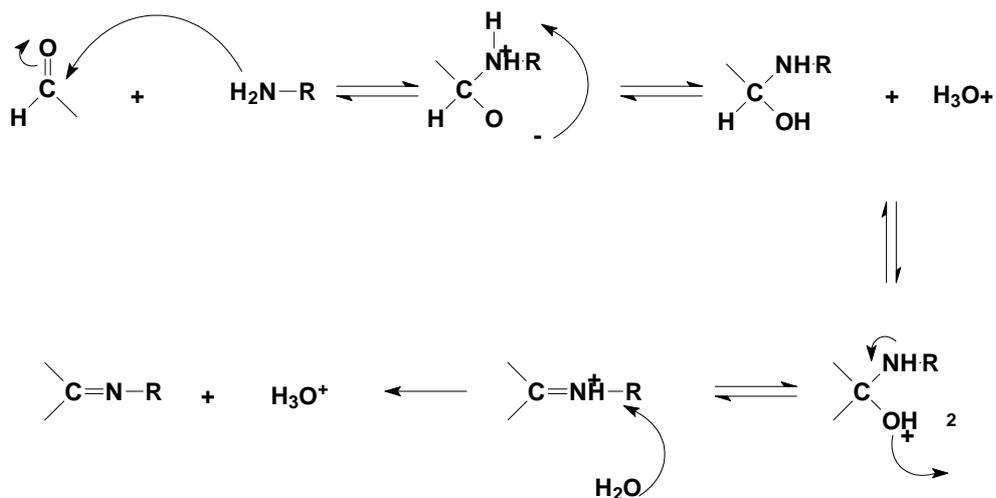


Figura 21: Representação esquemática da reação de reticulação que ocorre entre os grupos NH_2 da quitosana e os grupos de um aldeído genérico (59).



Figura 22: Representação esquemática de uma semi-IPN composta de PVP/QUI.

Na preparação das semi-IPNs PVP/QUI foi avaliado a reação entre a quitosana e o glutaraldeído na presença do PVP a 25°C, verifica-se devido a reticulação a formação de gel após 30 minutos de reação. Neste ponto a mistura era transferida para moldes de vidro (placas de Petri), e mantida a temperatura constante por 72 horas em estufa para finalizar a reticulação. As semi-IPNs foram submetidas a três tratamentos térmicos diferentes, à temperatura ambiente, 37 e 65°C. Das três diferentes temperaturas empregadas observou-se que a 25°C a reação de reticulação era muito lenta e a 65°C a reticulação muito rápida, portanto o tratamento térmico 37°C se mostrou mais eficaz para a obtenção de um filme com boa aparência em relação a superfície e boa resistência. O tratamento térmico com temperatura mais elevada acarreta alterações na forma plana dos filmes em função de reticulação muito rápida. Foram avaliadas na obtenção das semi-IPNs a razão em peso dos polímeros, sendo utilizado três razões, e a concentração de reticulador sendo utilizado duas quantidades deste.

As possíveis modificações químicas das blendas e semi-IPNs de PVP/QUI foram acompanhadas por FTIR conforme pode ser visto na Figura 23 que mostra o espectro de FTIR da quitosana e PVP puros e da blenda B2. A quitosana pura apresenta bandas de absorção em 1635 cm^{-1} correspondente aos grupamentos NHCOCH_3 das frações acetiladas da quitosana e em 1560 cm^{-1} dos grupos NH_2 das frações desacetiladas. O PVP apresenta duas bandas de absorção características em 3450 cm^{-1} referente às ligações N-C e em 1655 cm^{-1} às ligações N-C=O. Comparando os espectro dos polímeros puros com aqueles das blendas e semi-IPNs verifica-se que há sobreposição das bandas de absorção características do PVP e da quitosana. As semi-IPNs tratadas com glutaraldeído devem apresentar decréscimo na intensidade de absorção da banda de NH_2 da quitosana, nas semi-IPNs existem menos grupos NH_2 livres em função das reticulações covalentes com o glutaraldeído, porém a banda de absorção dos grupos N-C=O do PVP se sobrepõem a banda de absorção do NH_2 e a diminuição na intensidade desta banda não pode ser observada (39).

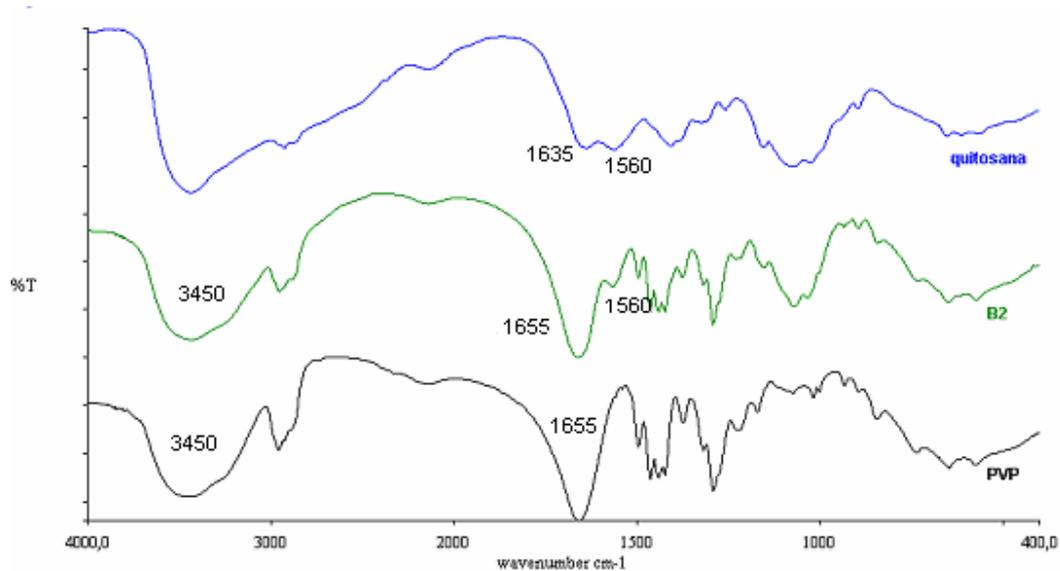


Figura 23: Espectros de FTIR para quitosana e PVP puros e B2.

Os espectros das demais blendas e semi-IPNs foram semelhantes ao espectro da blenda B2.

A quitosana é um polímero semi-cristalino, e em função das forças de interação fortes (pontes de hidrogênio) inter e intra-moleculares entre suas cadeias poliméricas esta não apresenta picos de transição vítrea (T_g), fusão (T_f) e cristalização (T_c) por DSC (60).

A Figura 24 mostra as curvas de DSC da blenda B2 e das semi-IPNs 2 e 5 (PVP/QUI = 67/33) correspondentes, com 0,005 e 0,008 mols de glutaraldeído, respectivamente. O PVP é um polímero amorfo com T_g igual a 52°C , cuja transição pode ser observada na curva de DSC, para as blendas e semi-IPNs de PVP/QUI a T_g é observada aproximadamente em 50 a 53°C . O pico endotérmico nas curvas de DSC das blendas e semi-IPN, acima de 100°C é devido a evaporação de água absorvida pelos hidrogéis, ou ligada a estes por pontes de hidrogênio. O pico endotérmico das semi-IPNs ocorre em temperaturas superiores aquelas das blendas, o que se deve a reticulação da quitosana ou rede tridimensional dificultar a saída das moléculas de água.

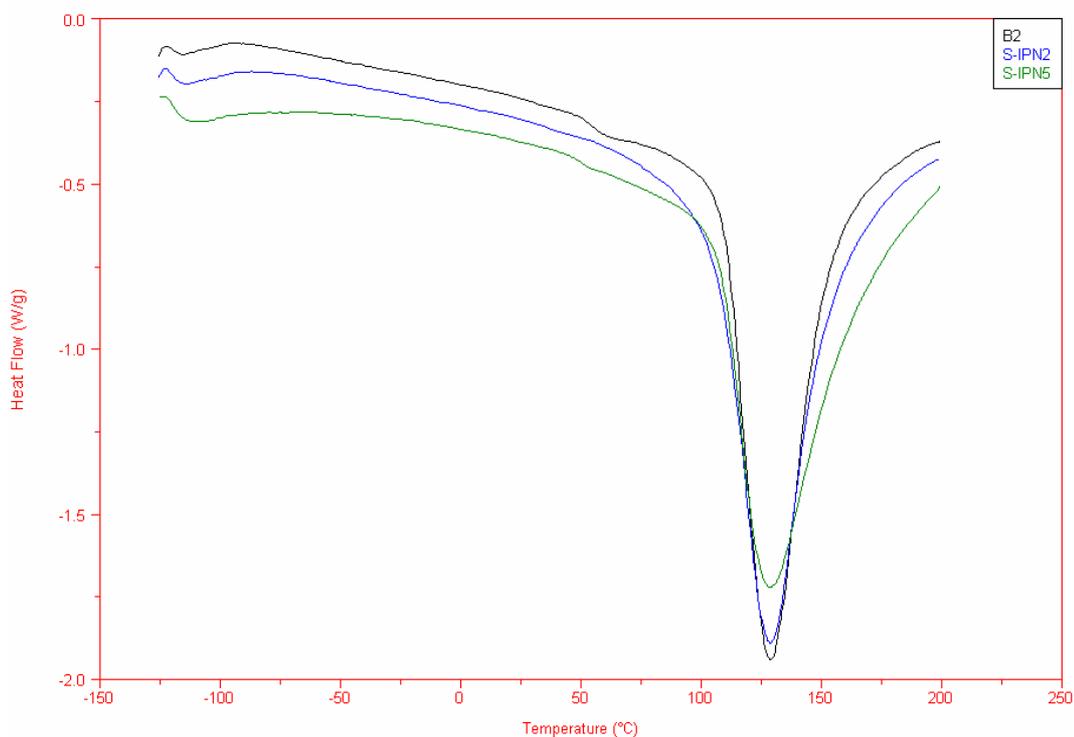


Figura 24: Termograma de DSC da B2, S-IPN2 e S-IPN5 (PVP/QUI = 63/37, 0,005 e 0,008 mols de glutaraldeído).

A Tabela 7 mostra os valores de Tg encontrados por DSC para o PVP puro, blendas e semi-IPNs de PVP/QUI. Para as semi-IPNs com maior proporção de quitosana acima de 33% p/p a Tg se torna difícil de ser determinada em função do aumento da rigidez das cadeias poliméricas.

Tabela 7: Variação da Tg dos hidrogéis de PVP/QUI em função da composição química.

Amostras	PVP/QUI (% p/p)	Glutaraldeído (mols)	Tg (°C)
PVP	-	-	52
B1	46/54	-	53
B2	67/33	-	50
B3	82/18	-	50
S-IPN1	46/54	0,005	-
S-IPN2	67/33	0,005	-
S-IPN3	82/18	0,005	52
S-IPN4	46/54	0,008	-
S-IPN5	67/33	0,008	-
S-IPN6	82/18	0,008	53

A estabilidade térmica dos filmes dos polímeros puros, blendas e semi-IPNs foi avaliada através de TGA. A Figura 25 mostra as curvas de perda de massa para ambos os polímeros puros e da semi-IPN5 com razão PVP/QUI igual a 67/33% p/p. A primeira perda de massa inferior a 200°C corresponde a água ligada aos hidrogéis e a segunda perda de massa de 200 a 500°C refere-se à decomposição dos polímeros. O PVP apresenta maior estabilidade térmica que a quitosana, sendo a temperatura de decomposição do PVP aproximadamente 445°C, enquanto a da quitosana pura em aproximadamente 290°C. A Tabela 8 mostra as temperaturas de perda de água e de decomposição dos hidrogéis, as respectivas quantidades e as massas residuais em 1000°C (61).

Os termogramas de TGA das blendas e semi-IPNs com 0,005 e 0,008 mols de glutaraldeído mostram a perda de massa em dois estágios assim como os filmes dos polímeros puros, porém no segundo estágio de 200 a 500°C ocorrem duas perdas de massa distintas uma referente ao processo de decomposição para as cadeias de quitosana e outra perda de massa mais acentuada da decomposição total do material. Quantidades diferentes de glutaraldeído adicionadas nas semi-IPNs não alteraram a estabilidade térmica dos hidrogéis e a degradação ocorreu aproximadamente da mesma maneira.

Tabela 8: Temperatura de degradação, perda de massa e resíduo do PVP, quitosana, blendas e semi-IPNs de PVP/QUI.

Amostra	TH ₂ O* (°C)	Td QUI (°C)	Td PVP (°C)	Perda de massa de H ₂ O (% p/p)	Resíduo (% p/p)
PVP	93	-	445	12	1
QUI	97	290	-	15	31
B1	81	300	447	14	18
B2	83	308	445	15	10
B3	85	306	450	14	2,6
S-IPN1	111	278	427	12	14
S-IPN2	81	272	464	12	17
S-IPN3	111	270	463	20	4
S-IPN4	148	250	446	14	18
S-IPN5	93	251	450	11	13
S-IPN6	117	251	450	5	12

TH₂O* = temperatura de evaporação da água absorvida nos hidrogéis;
Td = temperatura onde a cinética de decomposição das amostras é máxima.

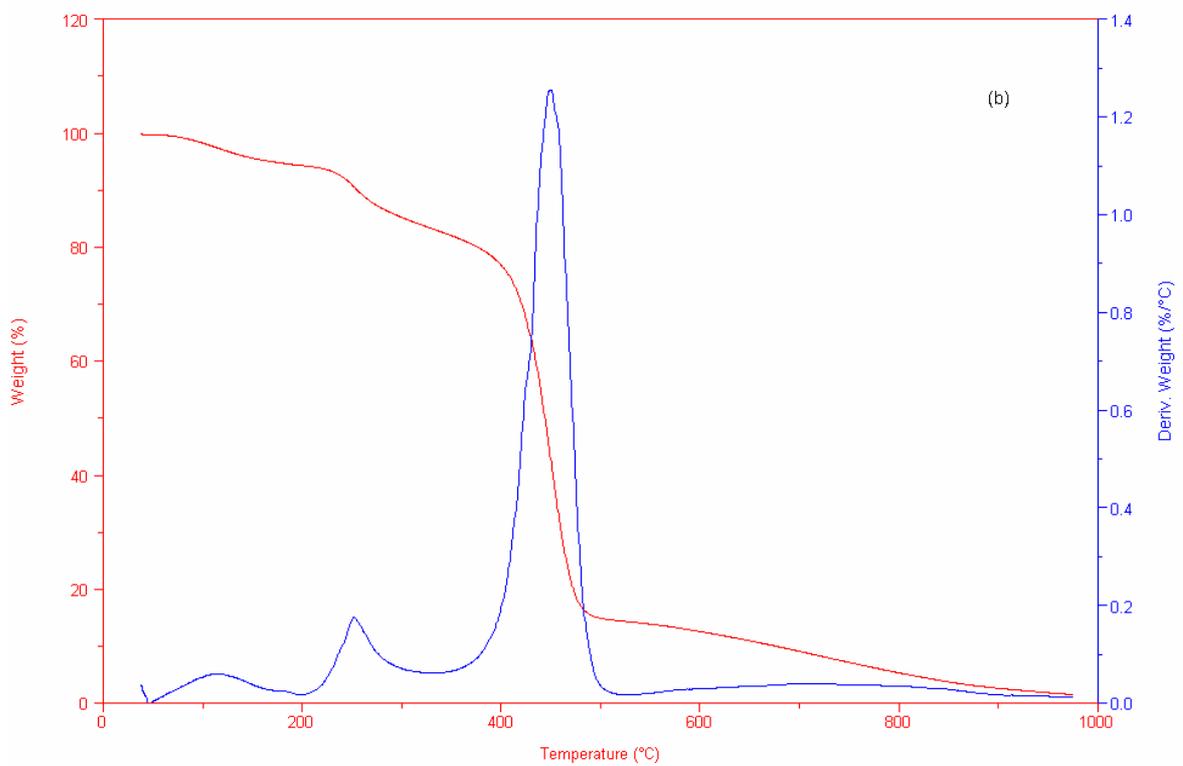
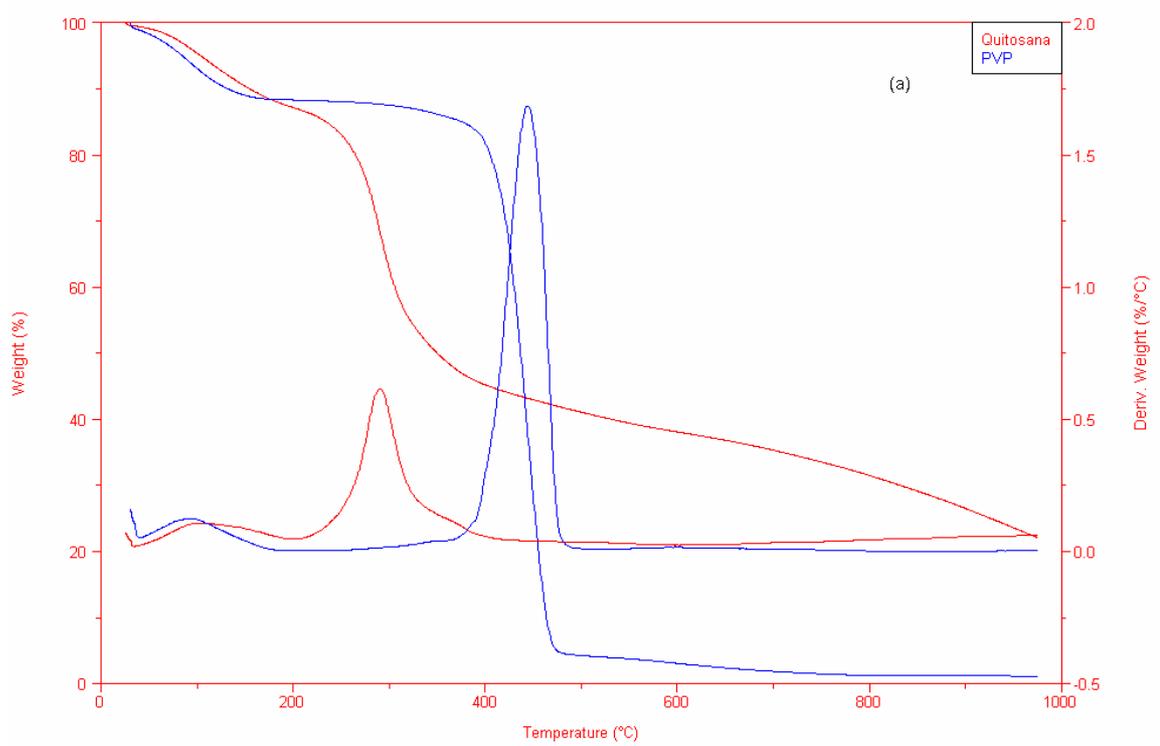


Figura 25: Termograma de TGA (a) quitosana e PVP puros; (b) S-IPN5 (PVP/QUI = 67/33% p/p e 0,008 mols de glutaraldeído).

A volatilização de água presente nos hidrogéis se dá em temperaturas mais elevadas para os filmes dos polímeros puros quando comparamos com os filmes das blends PVP/QUI, o que demonstra que ambos polímeros formam pontes de hidrogênio com as moléculas de água bem como entre eles, através dos grupos funcionais de ambos. No entanto a volatilização de água acontece de forma geral em temperaturas superiores para as semi-IPNs, o que sugere que a estrutura de rede formada pela quitosana retém mais fortemente as moléculas de água. Outro dado relevante que pode ser observado pela análise dos gráficos de TGA é o percentual de resíduo após a decomposição dos filmes poliméricos. O filme de quitosana pura assim como as blends e semi-IPNs com maiores proporções quitosana apresentam um percentual de resíduo de aproximadamente 15%, enquanto o filme de PVP puro após a degradação tem um percentual de resíduo inferior a 2%. A quitosana durante sua degradação forma estruturas cíclicas conjugadas semelhante a do grafite, o que explica o maior percentual de resíduo.

5.2 HPNs de PVA/QUI

Assim como os grupos NH_2 da quitosana o PVA apresenta grupos hidroxila para a reticulação das cadeias poliméricas com o glutaraldeído. A representação esquemática da reação de um álcool, no caso PVA, e de um aldeído genérico, com formação de um acetal pode ser vista na Figura 26 (59).

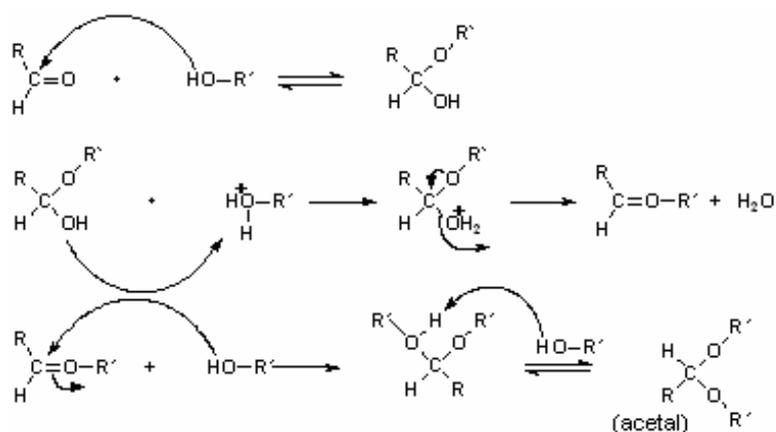


Figura 26: Representação esquemática da reação entre um álcool e um aldeído (59).

Ambos os polímeros, quitosana e PVA podem formar redes tridimensionais. Duas estruturas de redes poliméricas são possíveis neste caso, as IPNs e as HPNs. Quando há formação de duas redes poliméricas distintas, uma de quitosana e outra PVA, e estas se interpenetram, ocorre a formação de IPN. Porém o caso mais provável é que as redes de PVA e quitosana estejam interreticulas por ligações covalentes do tipo quitosana-glutaraldeído-PVA ocorrendo a formação de uma HPN. A Figura 27 representa esquematicamente as possíveis estruturas de IPN e HPN de PVA/QUI.

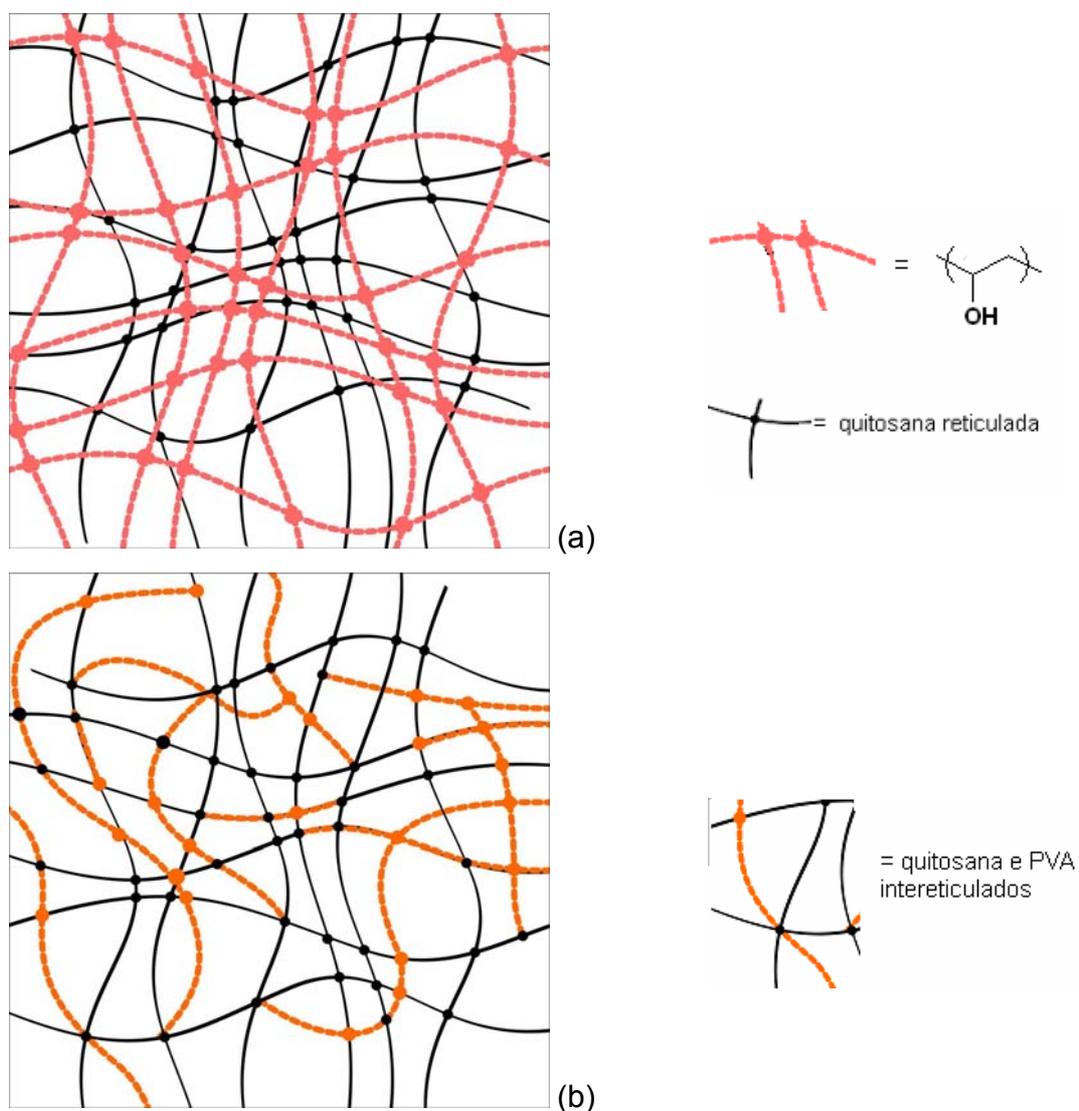


Figura 27: Redes poliméricas formadas de quitosana reticulada e PVA reticulador (a) IPN e (b) HPN.

A espectroscopia de infravermelho foi utilizada para estudar as modificações químicas ocorridas na estrutura química das membranas após a obtenção das blendas e a reação de reticulação para obtenção das HPNs. A Figura 28 mostra os espectros de FTIR para quitosana, PVA, B6 (PVA/QUI = 91/9) e HPN6 (PVA/QUI = 91/9 e 0,008 mols de glutaraldeído). Os espectros das blendas foram semelhantes ao da B6, e as HPNs apresentaram espectros semelhantes ao da HPN6 (62).

Comparando com o espectro da quitosana pura, a mistura desta com PVA tratada com glutaraldeído apresenta decréscimo na intensidade de absorção da banda de NH_2 , devido a interação destes com o glutaraldeído e com o PVA e conseqüente menor concentração de NH_2 livres. Após a reação de reticulação com o glutaraldeído, as ligações do tipo -N-C se transformam em ligações do tipo -N=C. Os espectros de FTIR das blendas não apresentam diminuição da intensidade deste grupo por que os grupamentos NH_2 da quitosana neste caso não reagem.

O espectro de FTIR do PVA se apresenta bandas de absorção em 3250 cm^{-1} referente aos grupos OH, em 1085 e 1430 cm^{-1} referente as ligações -C-O-. Nas redes poliméricas a intensidade relativa destas bandas sofre um pequeno decréscimo em função das ligações que ocorrem entre os grupos OH do PVA e o glutaraldeído formando um acetal. A diminuição de intensidade das bandas de absorção características do PVA não foi tão significativa quanto a observada para os grupos NH_2 da quitosana. Os grupamentos NH_2 da quitosana são mais reativos frente ao glutaraldeído do que as hidroxilas do PVA, portanto a diminuição de grupos NH_2 livres é mais significativa podendo ser melhor observada por FTIR. A reticulação entre as cadeias dos polímeros pode ser melhor comprovado pelo grau de inchamento dos hidrogéis.

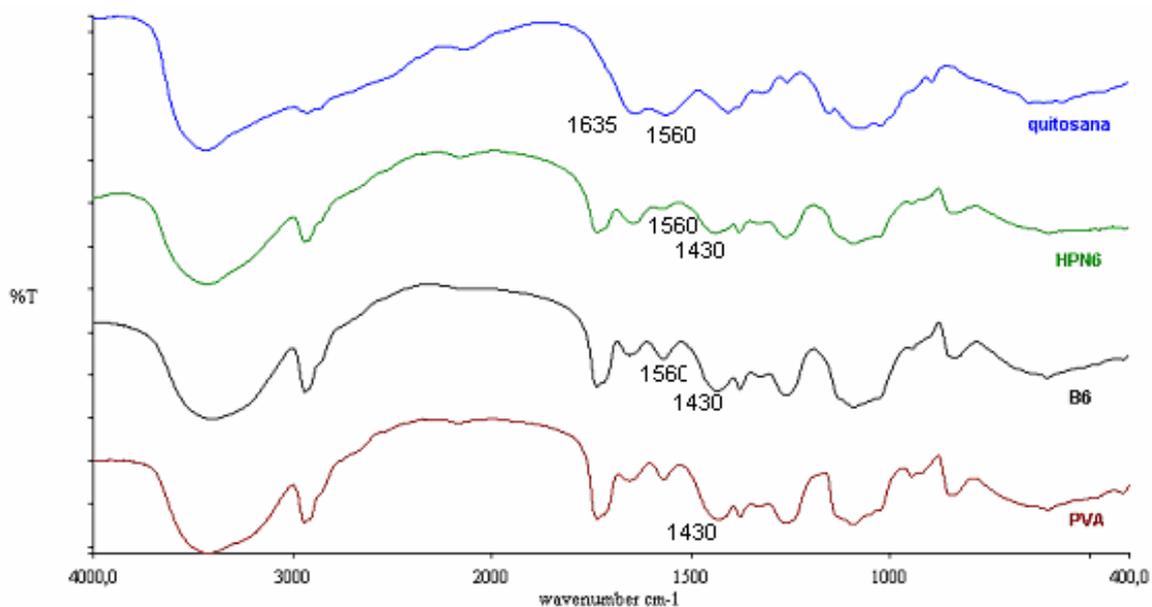


Figura 28: Espectros de FTIR da quitosana e PVA puros, B6 e HPN6.

O PVA linear é um polímero semi-cristalino que apresenta T_g em aproximadamente 67°C , T_f em torno de 188°C e T_c em 151°C . A Figura 29 representa os termogramas de DSC do PVA e do PVA reticulado com glutaraldeído (PVAr-1 e PVAr-2). A reticulação do PVA desloca os picos endotérmicos de T_f para temperaturas inferiores ao PVA não reticulado. A T_g se mantém em 67°C independente da reticulação PVA com 0,005 e 0,008 mols de glutaraldeído.

Ambos os picos de fusão e cristalização do PVA nas redes poliméricas com 0,005 e 0,008 mols de glutaraldeído sofreram deslocamento para temperaturas inferiores em relação ao PVA puro. Nas redes poliméricas três efeitos podem levar a diminuição da mobilidade dos segmentos de cadeia do PVA: a reticulação com glutaraldeído; as interações secundárias com a quitosana e a interpenetração entre as redes de PVA e quitosana.

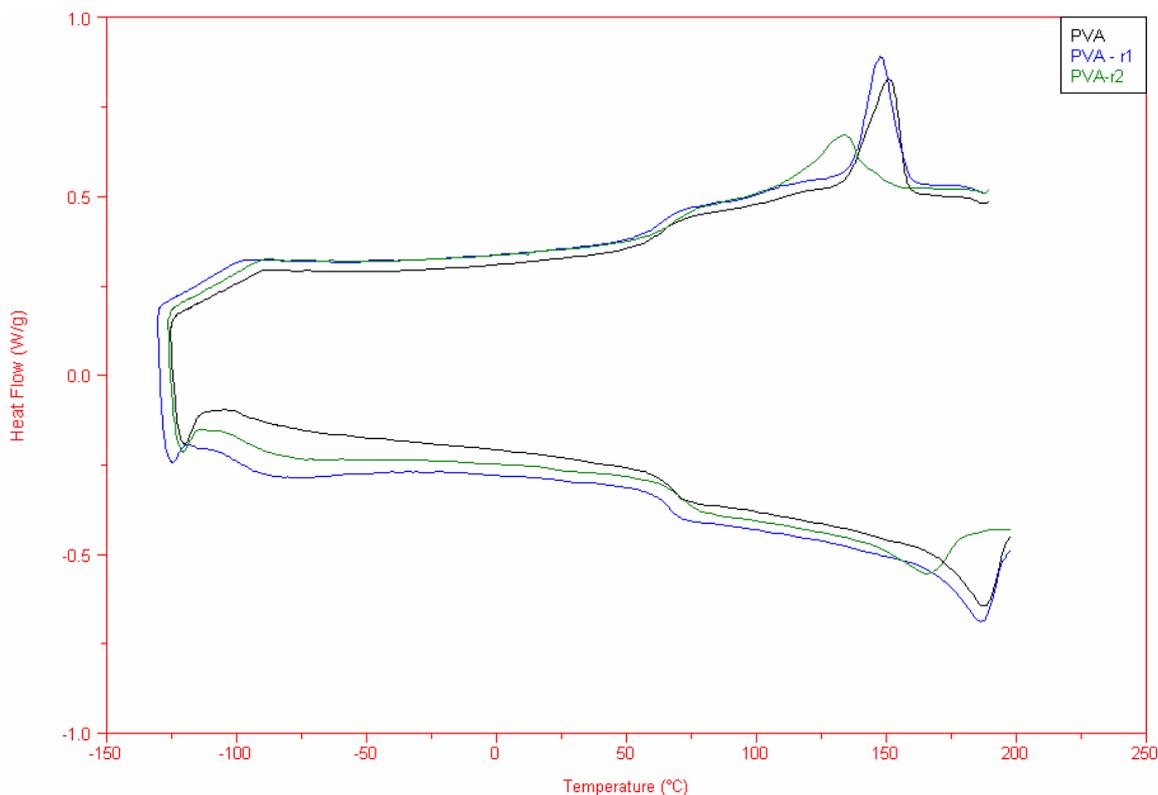


Figura 29: Termograma de DSC do PVA puro e reticulado com 0,005 mols (PVA-r1) e 0,008 mols (PVA-r2) de glutaraldeído.

Estes efeitos tornaram-se significativos para as redes poliméricas com 34% em peso de quitosana tanto com 0,005 como 0,008 mols de glutaraldeído, HPN1 e HPN4 respectivamente. Nestas redes não há cristalização do PVA, o qual encontra totalmente interpenetrado a rede de quitosana, não havendo domínios deste. A Figura 30 (a) e (b) mostra os gráficos de DSC das HPNs com 0,005 e 0,008 mols de reticulador.

A Tg do PVA reticulado não sofreu alterações, no entanto quando esta foi determinada na presença de quitosana, quer seja na forma de blendas ou redes esta foi sempre superior a 67°C, atingindo valores de até 80°C para a HPN4 em função de interações inter-moleculares mais fortes, ligações covalentes e pontes de hidrogênio, o que dificulta a flexibilização das cadeias.

A Tf do PVA nas blendas de PVA/QUI foi inferior aquelas do PVA puro, demonstrando que a adição de quitosana, devido a interação entre os grupos funcionais

com aumento das interações secundárias entre as cadeias poliméricas, atrapalha a cristalização do PVA, a mistura PVA/QUI dificulta o movimento dos segmentos de cadeia do PVA desfavorecendo a cristalização. A Figura 31 mostra o termograma de DSC das blendas em diferentes proporções. Para B6 com 9% de quitosana, o pico de cristalização ocorreu em temperaturas superiores aquela do PVA puro. Neste caso uma pequena fração de quitosana agiu como agente de nucleação para os cristalitos de PVA deslocando a Tc para temperaturas superiores. Apesar de apresentar Tf de 185°C levemente inferior à do PVA puro igual a 188°C.

A Tabela 9 mostra as temperaturas de transição para o PVA puro, reticulado com glutaraldeído, nas blendas e nas HPNs. A observação mais relevante que pode ser feita a partir dos dados da Tabela 9 é que a reação de reticulação das cadeias de PVA com glutaraldeído, principalmente na presença de quitosana, causa um abaixamento da Tf e Tc do mesmo. A reticulação diminui a mobilidade dos segmentos de cadeia do PVA desfavorecendo a cristalização.

Tabela 9: Temperaturas de Tg, Tm e Tc obtidas por DSC do PVA puro, blendas e HPNs de PVA/QUI.

Amostras	Glutaraldeído (mols)	Razão PVA/QUI (% p/p)	Tg (°C)	Tf (°C)	Tc (°C)
PVA	-	-	67	188	151
PVAr-1	0,005	-	67	186	147
PVAr-2	0,008	-	67	177	141
B4	-	66/34	70	178	147
B5	-	83/17	69	181	149
B6	-	91/9	69	185	154
HPN1	0,005	66/34	76	-	-
HPN2	0,005	83/17	78	161	112
HPN3	0,005	91/9	74	162	115
HPN4	0,008	66/34	80	-	-
HPN5	0,008	83/17	76	157	115
HPN6	0,008	91/9	72	176	126

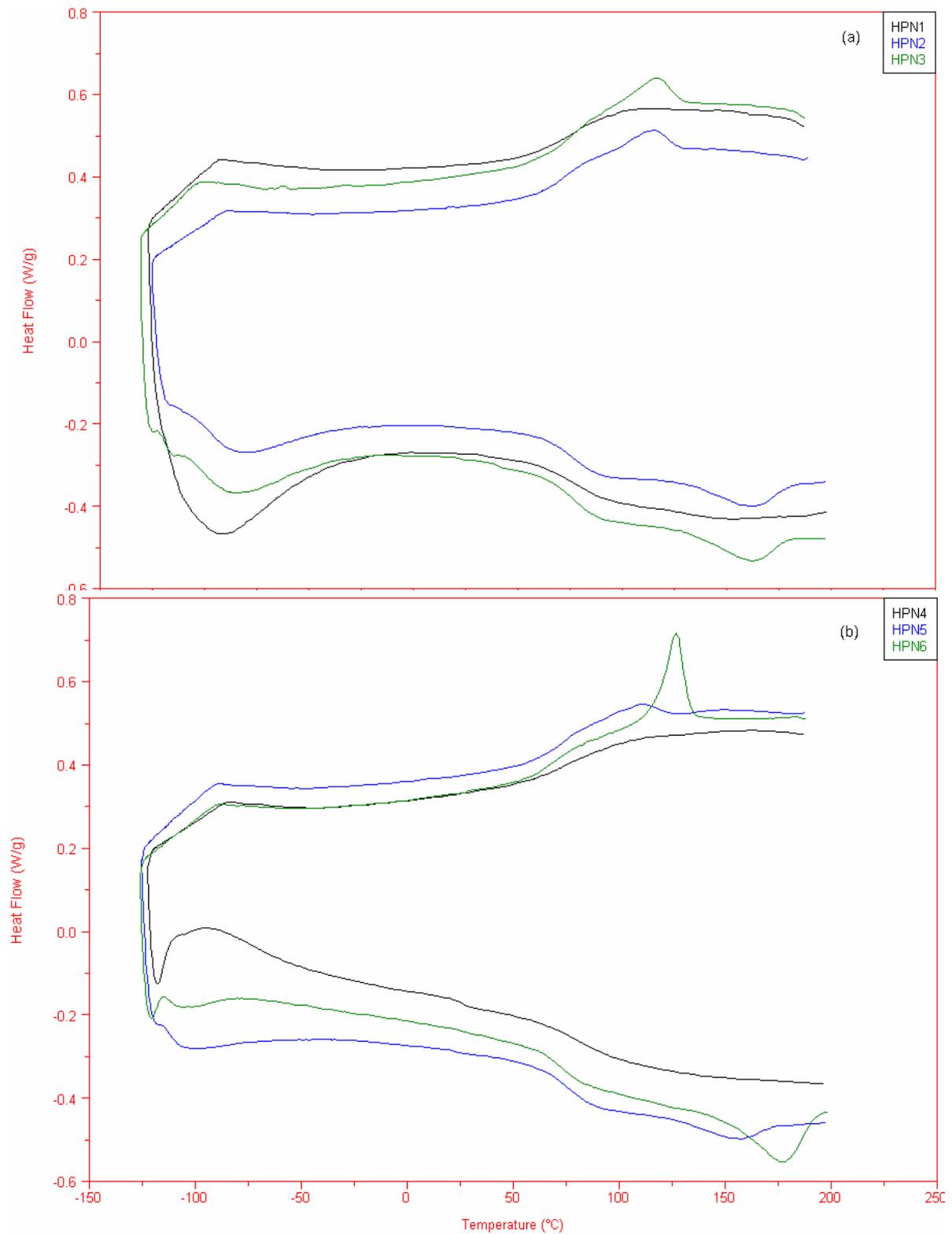


Figura 30: Termograma de DSC das HPNs (a) com 0,005 mols de glutaraldeído e (b) com 0,008 mols de glutaraldeído.

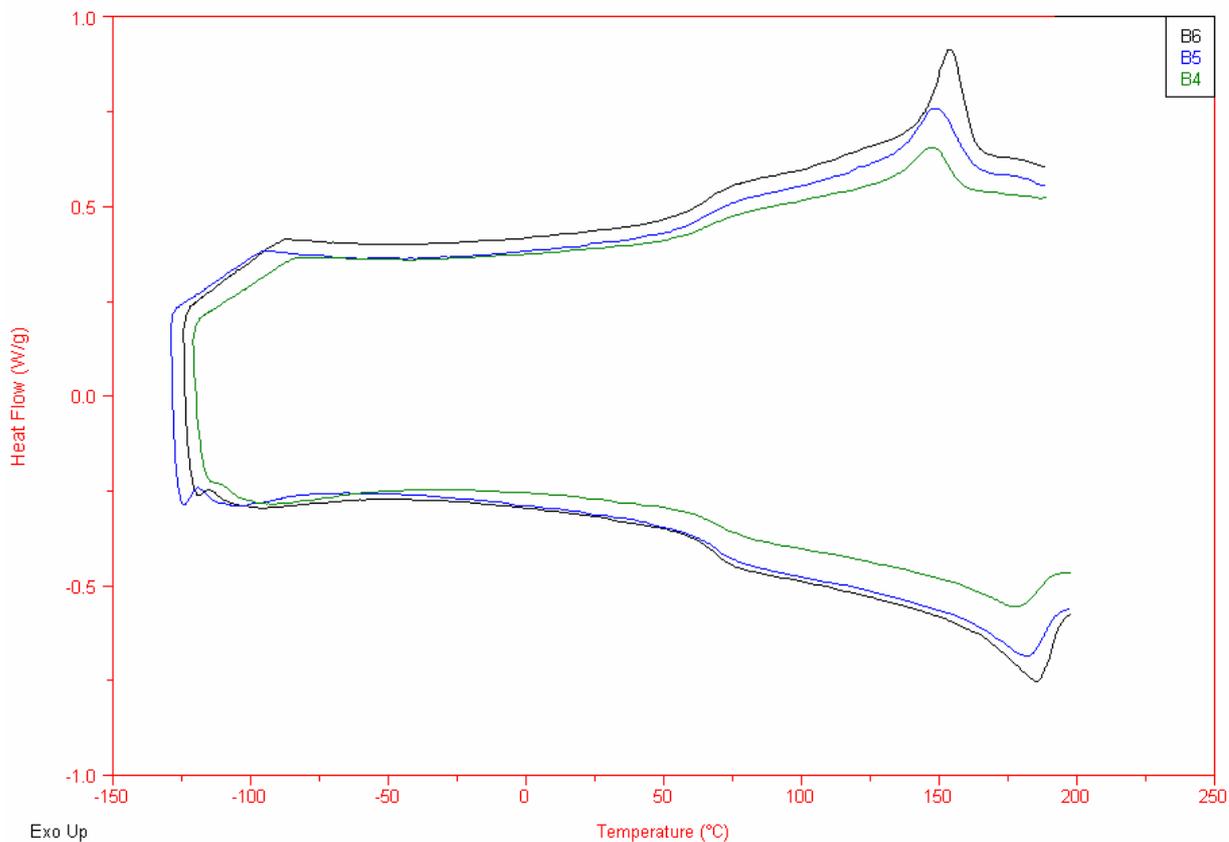


Figura 31: Termogramas de DSC das blendas de PVA/QUI B4, B5 e B6.

A Figura 32 (a) e (b) apresenta curvas termogravimétricas do PVA e da HPN5. Elas mostram perdas de massa em dois estágios principais. O primeiro estágio de 0 a 200°C é atribuído à perda de água absorvida e estrutural contida nos materiais, e o segundo estágio, iniciando-se próximo de 200°C e indo até 500°C, é atribuído à degradação dos polímeros (61).

Todas as blendas e HPNs de PVA/QUI desenvolvidas apresentaram igual comportamento térmico independente das diferentes proporções de PVA e quitosana e agente de reticulação.

A Tabela 10 mostra os valores percentuais de perda de massa relativo à perda de água, quantidade de resíduo a 1000°C e a temperatura e percentual de perda de massa referente a decomposição dos hidrogéis.

Pelos valores da Tabela 10 observa-se que a perda de massa de água da quitosana pura é maior que a perda de massa do PVA puro, o que mostra haver uma interação muito maior da água com a quitosana do que com o PVA. As amostras quando reticuladas (PVAr-2 e QUIr-2) liberaram água em temperatura superior, e o percentual de perda de água é levemente inferior no caso da quitosana, provavelmente pela menor disponibilidade de grupos NH_2 para interações com a água uma vez que a reticulação nesta é mais efetiva.

Nas HPNs a perda de massa de água é praticamente constante para as diferentes composições PVA/QUI variando, porém levemente com a quantidade de reticulador. As HPNs mais reticuladas, com 0,008 mols de glutaraldeído, perdem menos massa de água que as HPNs reticuladas com 0,005 mols de reticulador. A temperatura em que esta perda de massa referente a água ocorre aumenta de um modo geral com o aumento da razão de PVA na composição das HPNs e com aumento da concentração de glutaraldeído. O aumento da temperatura para volatilização da água absorvida nos hidrogéis com maiores razões de PVA pode ser explicado pela maior hidrofobicidade do PVA, de forma de esta fica mais fortemente ligada ao PVA do que à quitosana.

A temperatura de decomposição do PVA puro é de aproximadamente 345°C enquanto a da quitosana pura é 290°C. A mistura da quitosana com PVA nas blendas e HPNs inibe sua decomposição, estas tendem para aquela do PVA.

Um fato já constatado para os hidrogéis de PVP/QUI, que também pode ser visto para os hidrogéis de PVA/QUI com relação a massa residual a 1000°C, é que esta é significativamente inferior para a amostra de PVA puro quando comparada a amostra de quitosana pura. Observa-se também que as blendas e semi-IPNs da quitosana com

PVP absorvem maior quantidade de água que as redes desta com PVA o que deve refletir no grau de inchamento dos materiais.

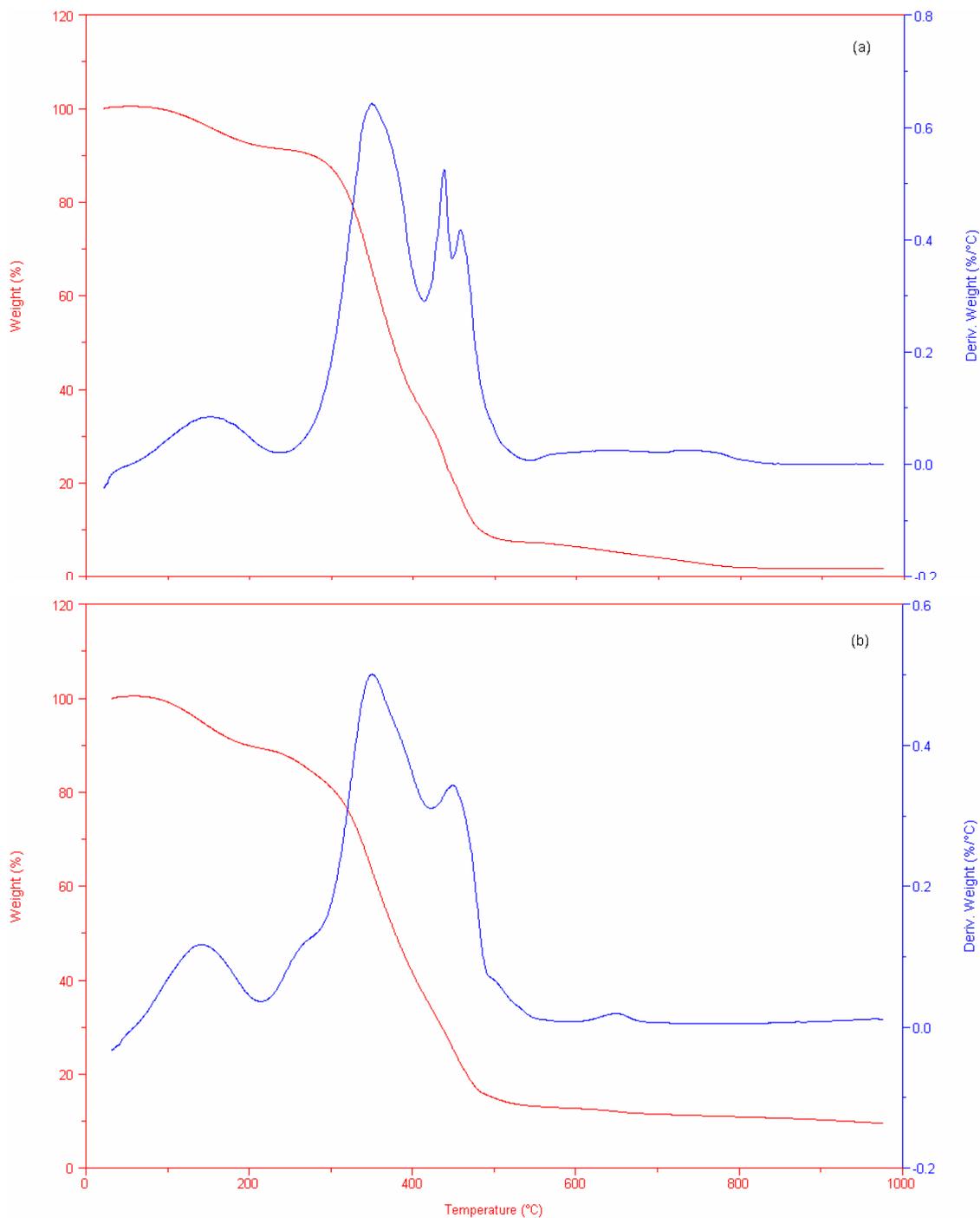


Figura 32: Termogramas de TGA do (a) PVA puro e da (b) HPN5.

Tabela 10: Dados dos termogramas de TGA do PVA e quitosana puros e HPNs.

Amostra	TH ₂ O* (°C)	Td** (°C)	Perda de massa de H ₂ O (% p/p)	Resíduo (% p/p)
PVA	135	345	7	2
PVA-r2	153	348	8	2
QUI	97	263	15	31
QUI-r2	103	290	12	22
HPN1	111	327	9	13
HPN2	124	334	9	9
HPN3	135	338	9	8
HPN4	146	336	7	1
HPN5	136	332	7	2
HPN6	161	345	7	2

TH₂O* temperatura de perda de água;

Td** temperatura onde a cinética de decomposição das amostras é máxima.

5.3 Avaliação dinâmico-mecânica dos hidrogéis de quitosana

A avaliação dinâmico-mecânica dos materiais preparados foi possível somente para aqueles com PVA, uma vez que os com PVP eram muito frágeis e quebradiços para realização do ensaio. As Figuras 33 (a) e (b) e 34 mostram respectivamente os termogramas de DMA para HPN5, quitosana e PVA.

Pelo termograma de DMA da quitosana se observa que ela apresenta uma diminuição contínua e suave do módulo de armazenamento na faixa de temperatura de -100 a 100°C, sendo este ainda na ordem de 2500 MPa, o que mostra que a boa resistência do material em altas temperaturas. Neste intervalo se observa dois damping mecânicos na curva de E'' (módulo de perda), o que pode ser atribuído a energia gasta na mudança de conformação dos anéis de cis para trans e vice-versa em torno de -10°C, e a flexibilização da cadeia pela rotação do anel devido ao enfraquecimento das forças de interação, em temperatura superior a 100°C, a qual seria a temperatura de transição vítrea. O damping mecânico em torno de -10°C aumenta a resistência a fragilidade da quitosana.

Com relação ao PVA, este por sua vez apresenta uma variação do módulo de armazenamento mais abrupta do que a quitosana, a 25°C este é da ordem de 2000

MPa, enquanto na quitosana nesta mesma temperatura o módulo E' é maior que 5000 MPa, sendo, portanto o PVA mais maleável ou flexível que a quitosana. Por DMA o valor da T_g do PVA é em torno de 26°C pela curva de módulo de perda (E'').

A rede polimérica de PVA/QUI com proporção em peso dos polímeros de 83/17 é um material homogêneo, visto apresentar um único pico $\text{Tan } \delta$, característica de polímeros compatíveis. Observa-se que 17% de quitosana na rede tem efeito no módulo E' somente no intervalo da temperatura ambiente a 50°C e muda significativamente o módulo de perda (E'') aumentando este significativamente em temperaturas negativas e naquelas até 50°C .

Na temperatura de 37°C (temperatura do corpo humano) o PVA apresenta módulo de armazenamento (E') de 535 MPa e a quitosana módulo de armazenamento 5377 MPa.

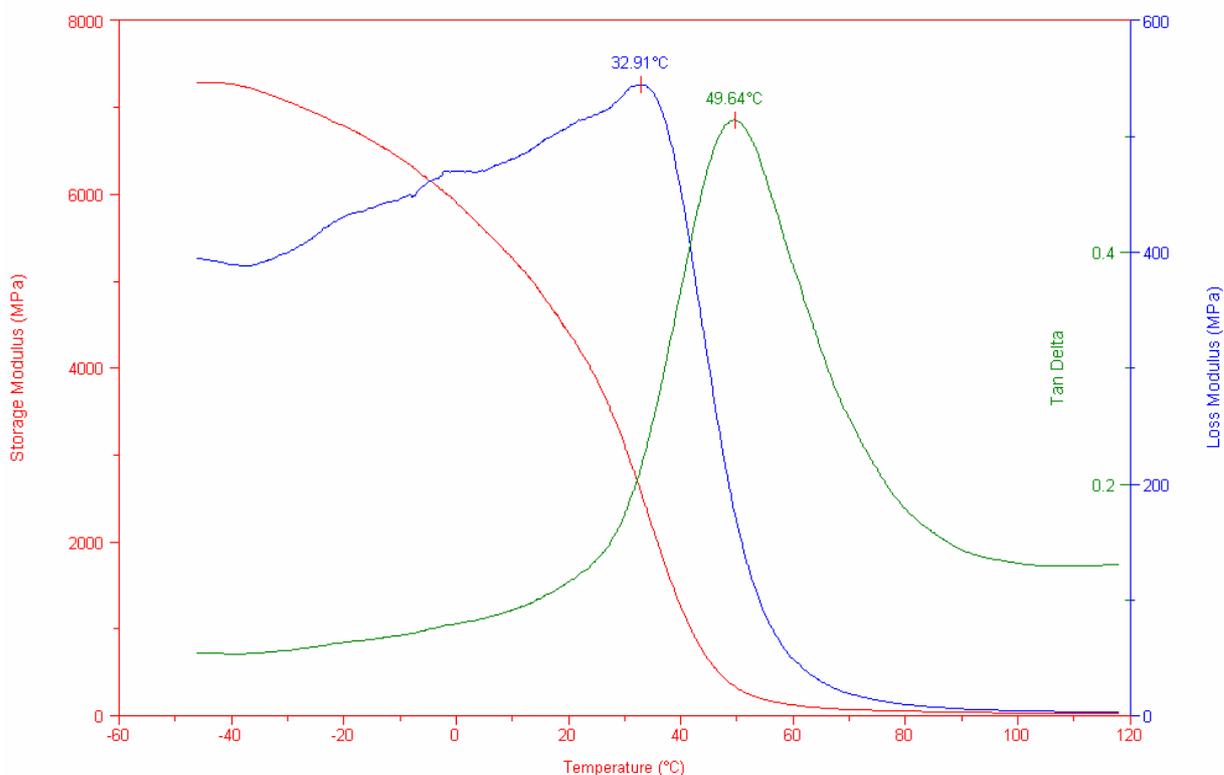
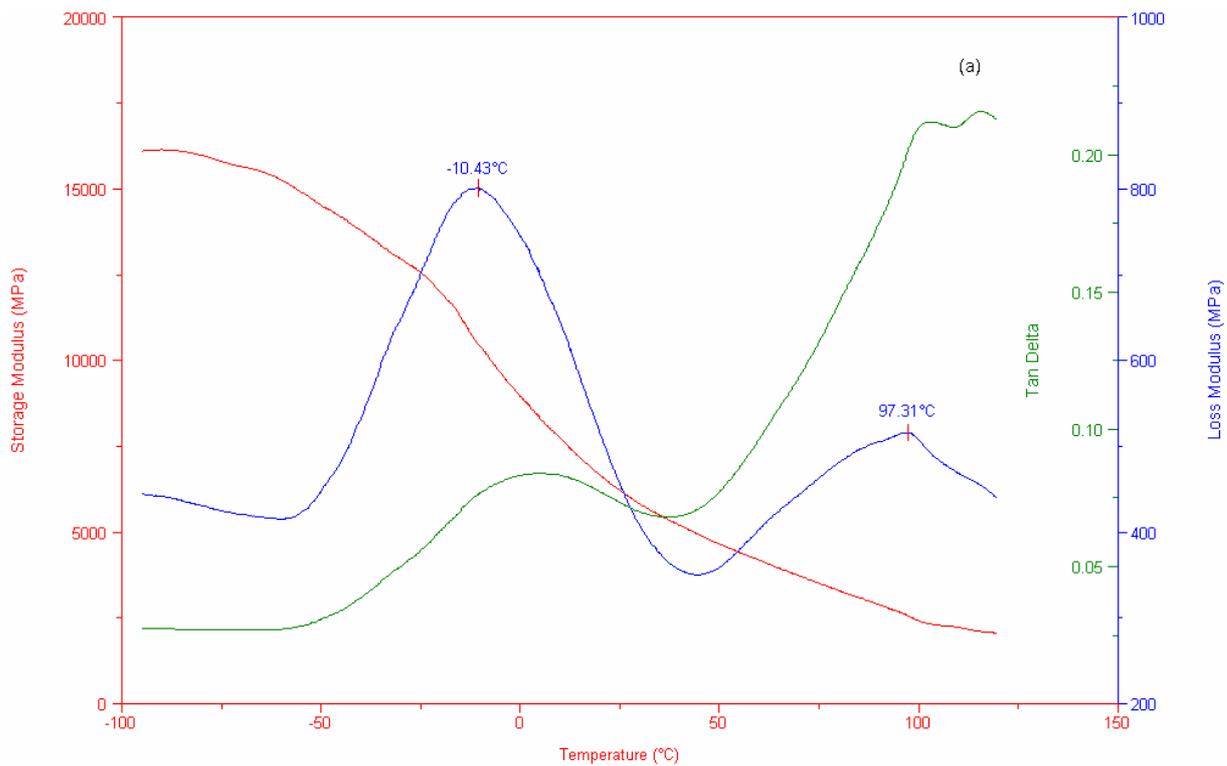
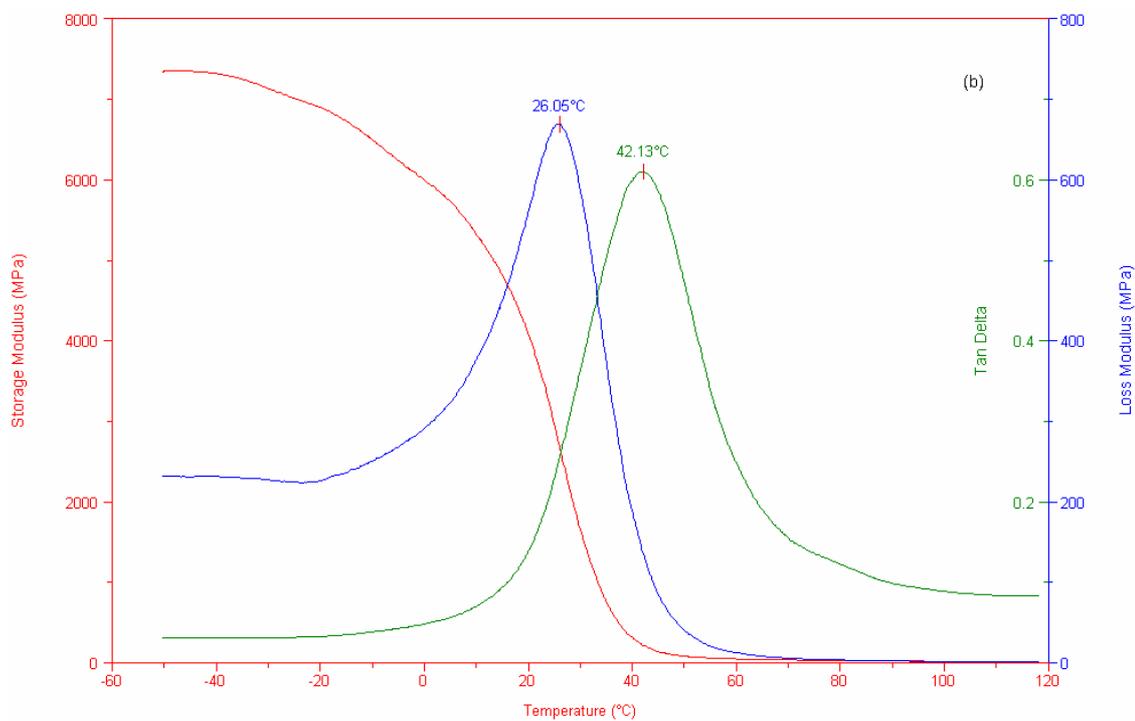


Figura 33: Termograma de DMA da HPN5 (PVA/QUI = 87/13).



(a)



(b)

Figura 34: Termograma de DMA da (a) quitosana e (b) PVA puros.

5.4 Avaliação dos hidrogéis de quitosana como eletrólitos poliméricos

A impedância eletroquímica é uma técnica muito importante na caracterização de eletrólitos poliméricos sólidos, principalmente para a determinação da condutividade iônica destes materiais.

Neste trabalho as medidas foram em uma célula de capacitância (Figura 19), realizadas colocando as amostras na forma de filmes entre dois eletrodos de aço inoxidável. Foram realizadas medidas com as membranas de PVA, quitosana, PVA_r-2, blendas de PVP e PVA/QUI, semi-IPNs de PVP/QUI e HPNs de PVA/QUI em temperatura fixa de 25°C.

A determinação da condutividade iônica está correlacionada a determinação da resistência do eletrólito sólido (R), conforme mostra a equação $\delta = 1/R$. (I/A) (item 4.7.2).

Desta forma, foram propostos os circuitos equivalentes para descrever os diagramas obtidos para os eletrólitos sólidos. Partindo do modelo ideal para um eletrólito sólido foi testada uma série de circuitos equivalentes descritos na literatura a fim de obter a simulação mais adequada para descrever o sistema.

O modelo de circuito equivalente para o qual se obtém um ajuste satisfatório dos dados experimentais para os hidrogéis de PVA/QUI é composto por uma CPE1 associada em série a uma CPE2 e R associados em paralelo (Q = CPE). Este circuito está representado na Figura 35.

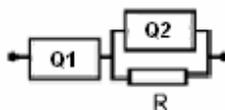


Figura 35: Modelo de circuito equivalente.

No circuito equivalente R representa a resistência do hidrogel e CPE à impedância relacionada a um elemento de fase constante. Os elementos capacitivos foram substituídos por elementos de fase constante relacionados com os fenômenos de dureza e heterogeneidade da superfície do eletrodo. A impedância do elemento de fase constante pode ser definida pela equação $Z_{CPE} = [Q(j\omega)^n]^{-1}$, a qual expressa matematicamente o comportamento de um CPE no plano complexo. O CPE é dependente da constante n, que pode assumir valores que variam entre 0 e 1, apresentando comportamento capacitivo para n igual a um, comportamento resistivo para n igual a zero e quando n igual a 0,5 a CPE representa uma impedância de Warburg. A impedância de Warburg está relacionada com processos sob controle difusional.

Análises de impedância das blendas B4, B5 e B6 foram realizadas para se estudar a relação composição-condutividade nos hidrogéis de PVA/QUI. Para o cálculo da condutividade iônica destes hidrogéis, as resistências foram determinadas a partir dos gráficos de impedância analisados conforme o circuito equivalente da Figura 33.

A Figura 36 mostra a variação da impedância para filmes de quitosana e PVA puros e suas blendas, o aumento da razão de PVA nas blendas aumenta a condutividade e conseqüentemente ocorre diminuição do valor da resistência das membranas poliméricas, verificando-se um deslocamento das curvas de $\log |Z|$ vs $\log f$ para valores inferiores de $\log |Z|$.

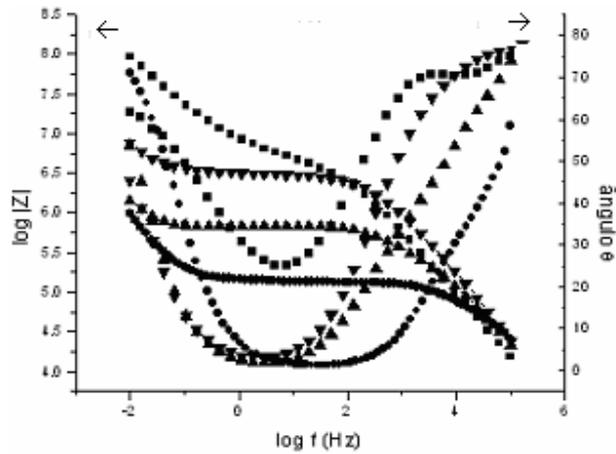
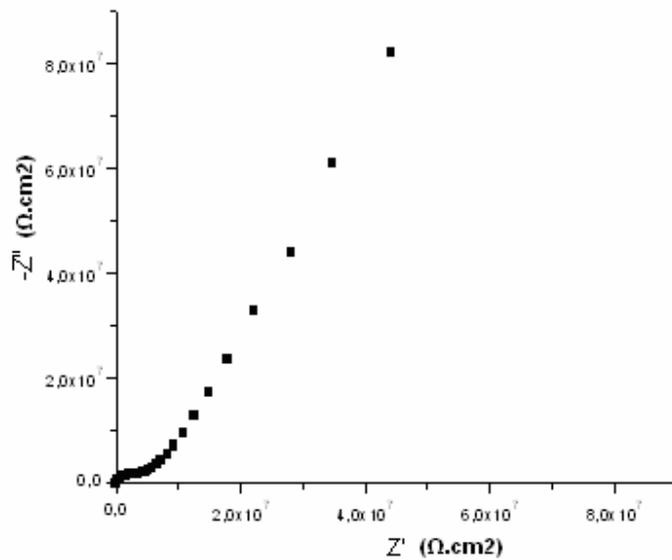
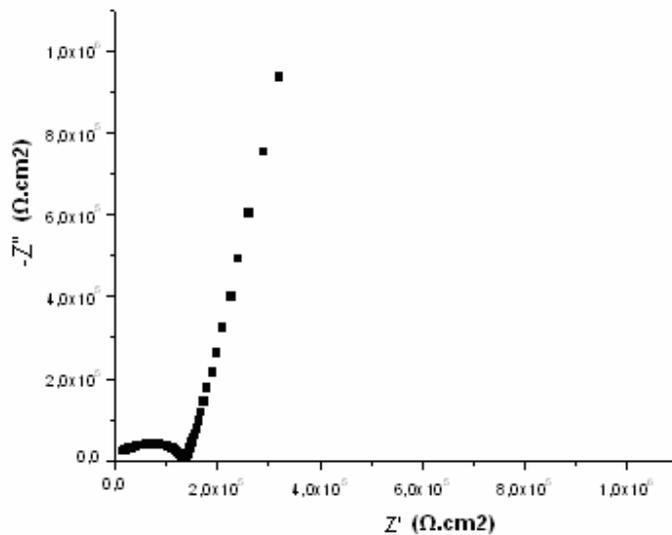


Figura 36: Diagrama de Bode da (■) quitosana e (●) PVA puros, (▼) B4 e (▲) B6.

A Figura 35 ilustra o diagrama de Nyquist da quitosana e PVA puros. Para a quitosana observa-se que o diâmetro do semi-circulo formado nas altas frequências é maior do que aquele para o PVA puro. Aumentando a quantidade de PVA nas blendas, que são hidrogéis sem reticulação, ocorre aumento na condutividade iônica, observado pelo diagrama de Nyquist devido à diminuição do diâmetro do semi-circulo formado nas altas frequências. Esta diminuição reflete a diminuição da resistência da membrana quando se aumenta a quantidade de PVA nestas.



(a)



(b)

Figura 37: Diagrama de Nyquist da (a) quitosana e (b) PVA puros.

Na Tabela 11 pode-se observar os valores correspondentes aos dados dos diagramas de Bode (Figura 34) e Nyquist (Figura 35). Percebe-se que o aumento da concentração do PVA na composição das blendas diminui o valor do expoente n_2

relacionado a constante de tempo a altas frequências, indicando que a quitosana pura apresenta um pronunciado comportamento capacitivo, ou seja tende a concentrar cargas, visto que n_2 da quitosana se aproxima de um. Por outro lado, os valores de n_1 e CPE_1 aumentam com o aumento do conteúdo de PVA nas blendas, ambas relacionadas a constante de tempo na baixa frequência.

Estas características refletem a variação da rugosidade da interface do eletrodo com a composição dos hidrogéis afetando desta forma a resistividade dos filmes poliméricos. Portanto na ausência de glutaraldeído, ou seja para cadeias poliméricas não reticuladas observa-se um pronunciado aumento de R com a diminuição do teor de PVA nas blendas, ou seja quanto maior o teor de PVA nas blendas maior a condutividade. A condutividade iônica calculada para o PVA puro ($6,2 \times 10^{-9} \Omega^{-1} \text{ cm}^{-1}$) é significativamente maior do que para quitosana pura ($2,2 \times 10^{-10} \Omega^{-1} \text{ cm}^{-1}$). Como já foi mencionado anteriormente, a quitosana apresenta cadeia polimérica rígida em função das fortes interações inter e intra-moleculares por pontes de hidrogênio e portanto baixa densidade de grupos funcionais potenciais carregadores de cargas. Por outro lado, o PVA mesmo tendo morfologia heterogênea em função dos domínios cristalinos tem cadeia polimérica mais flexível e maior número de grupos funcionais livres (carregadores de carga), portanto aumentando a quantidade de PVA na composição das blendas, a mobilidade e a densidade de carregadores de carga também aumentam e conseqüentemente aumenta a condutividade iônica.

Tabela 11: Parâmetros de ajuste usados para calcular os dados de impedância do PVA, quitosana, B4 e B6 (Figuras 34 e 35) utilizando o circuito equivalente proposto.

Amostra	Razão PVA/QUI (% p/p)	CPE_1 (10^{-6} F)	n_1	R ($10^3 \Omega$)	CPE_2 (10^{-9} F)	n_2	δ ($10^{-6} \Omega^{-1} \text{ cm}^{-1}$)
QUI	-	$5,8 \times 10^{-6}$	0,64	$4,3 \times 10^3$	$12,4 \times 10^{-3}$	0,80	$2,2 \times 10^{-4}$
B4	66/34	$8,3 \times 10^{-3}$	0,73	$3,1 \times 10^3$	$6,1 \times 10^{-3}$	0,81	$5,2 \times 10^{-4}$
B6	91/9	3,1	0,81	$6,71 \times 10^2$	$1,2 \times 10^{-3}$	0,71	$3,5 \times 10^{-3}$
PVA	-	1,9	0,86	$1,38 \times 10^2$	$3,8 \times 10^{-3}$	0,67	$6,2 \times 10^{-3}$

Experimentos similares foram realizados para redes poliméricas obtidas com 0,008 mols de glutaraldeído, PVAR-2 e HNP4, 5 e 6. A quitosana pura reticulada não foi analisada por impedância devido a membrana ser muito frágil e quebradiça, impossibilitando a medida de impedância. O diagrama de Bode para o PVAR-2 e as HPNs pode ser visto na Figura 36. Neste diagrama observa-se uma linha horizontal independente da frequência para amostras ricas em PVA, este comportamento está diretamente relacionado a resistência das amostras.

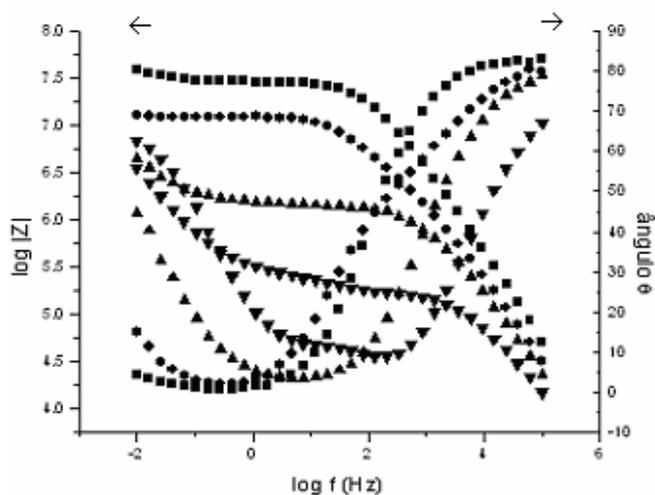


Figura 38: Diagrama de Bode do (■) PVAR-2 e (▼) HPN4, (▲) HPN5 e (●) HPN6.

Os dados do diagrama da Figura 36 foram analisados utilizando o mesmo circuito equivalente da Figura 33 e se encontram na Tabela 12. Observa-se pela análise dos valores que ao contrário do comportamento das amostras não reticuladas, ocorreu um aumento da resistividade das membranas para as HPNs com aumento da quantidade de PVA resultando em uma diminuição significativa da condutividade iônica. Quando reticulado o PVA puro apresenta menor condutividade iônica ($5,2 \times 10^{-12} \Omega^{-1} \text{ cm}^{-1}$) do que a quitosana pura ($2,2 \times 10^{-10} \Omega^{-1} \text{ cm}^{-1}$).

Tabela 12: Parâmetros de ajuste usados para calcular os dados de impedância do PVA-r2, HPN4, HPN5 e HPN6 (Figura 36) utilizando o circuito equivalente proposto.

Amostra	Razão PVA/QUI (% p/p)	CPE ₁ (10 ⁻⁶ F)	n ₁	R (10 ³ Ω)	CPE ₂ (10 ⁻⁹ F)	n ₂	δ (10 ⁻⁶ Ω ⁻¹ cm ⁻¹)
HPN4	66/34	1.8 x 10 ⁻³	0.64	194.5	2.5 x 10 ⁻³	0.72	5.6 x 10 ⁻³
HPN5	83/17	1.3 x 10 ⁻³	0.65	1.4x 10 ³	8.5 x 10 ⁻³	0.83	1.2 x 10 ⁻³
HPN6	91/9	1.1 x 10 ⁻³	0.67	12 x 10 ³	2.1 x 10 ⁻³	0.78	1.9 x 10 ⁻⁴
PVA-r2	-	1.6 x 10 ⁻³	0.53	29 x 10 ³	8.5 x 10 ⁻³	0.89	5.2 x 10 ⁻⁶

O comportamento das HPNs é o oposto do observado para as blendas com igual razão PVA/QUI. Este resultado pode ser explicado com base na reticulação das cadeias poliméricas. A reação de reticulação como já foi visto anteriormente, é mais efetiva para as cadeias de quitosana do que para as cadeias de PVA, portanto, para as HPNs com maiores quantidades de quitosana as redes formadas são mais reticuladas e o material polimérico nestas membranas é mais homogêneo, uma vez que a cristalização do PVA é menor ou inibida como é o caso da HPN4 (PVA/QUI = 66/34 e 0,008 mols de glutaraldeído). O aumento da condutividade iônica da HPN4 pode estar relacionado com o número de grupos hidroxila, carregadores de carga, comprometidos com o processo de condução distribuídos na cadeia polimérica ao invés de nos domínios cristalinos. Estes resultados estão de acordo com estudos de Xie e colab. (32), que mostrou o decréscimo da condutividade iônica com o aumento da cristalinidade do POE.

A variação da condutividade iônica com a razão PVA/QUI e com a reticulação das cadeias poliméricas está relacionada com a morfologia e os grupos hidroxila do PVA que mudam dependendo do tipo de interações entre as cadeias poliméricas.

Da mesma forma como foi feito para as blendas e HPNs de PVA/QUI, testes de impedância foram realizados para as blendas e semi-IPNs de PVP/QUI. A determinação da resistência dos hidrogéis foi feita pelo diagrama de Nyquist, e a condutividade iônica calculada através da mesma equação usada para as membranas PVA/QUI ($\delta = 1/R$).

(I/A)) . De maneira geral diminuindo a razão de quitosana nas blendas e semi-IPNs a resistividade dos hidrogéis aumentou e este aumento foi mais significativo para as últimas devido a reticulação com glutaraldeído. A blenda B1 (PVP/QUI = 46/54) apresentou a menor resistividade, portanto a maior condutividade.

Os grupos funcionais da cadeia polimérica do PVP (carbonilas) são carregadores de carga menos eficientes do que os da quitosana (NH_2), portanto, aumentando a quantidade de PVP na composição dos hidrogéis a condutividade iônica tende a sofrer uma diminuição. Uma menor condutividade iônica também é observada ao se comparar as blendas de PVP/QUI com as blendas de PVA/QUI, uma vez que o PVA apresenta maior número de grupos funcionais carregadores de carga (OH e OCOCH_3). A blenda B4 (PVA/QUI = 66/34) tem condutividade iônica de $5,2 \times 10^{-10} \Omega^{-1} \text{cm}^{-1}$ enquanto a blenda B2 (PVP/QUI = 67/33) tem condutividade iônica de $9,6 \times 10^{-11} \Omega^{-1} \text{cm}^{-1}$, por outro lado a HPN4 (PVA/QUI = 66/34) tem condutividade iônica de $5,6 \times 10^{-9} \Omega^{-1} \text{cm}^{-1}$ e a S-IPN5 (PVP/QUI = 67/33) tem condutividade de $2,7 \times 10^{-11} \Omega^{-1} \text{cm}^{-1}$.

Tabela 13: Resistividade e condutividade iônica dos hidrogéis PVP/QUI.

Amostra	Razão PVP/QUI (% p/p)	Glutaraldeído (mols)	R ($10^3 \Omega$)	δ ($10^{-6} \Omega^{-1} \text{cm}^{-1}$)
B1	46/54	-	4,54	$1,5 \times 10^{-4}$
B2	67/33	-	10,01	$9,6 \times 10^{-5}$
B3	82/18	-	18,08	$6,5 \times 10^{-5}$
S-IPN4	46/54	0,008	13,86	$8,4 \times 10^{-5}$
S-IPN5	67/33	0,008	46,3	$2,7 \times 10^{-5}$
S-IPN6	82/18	0,008	221,9	$5,7 \times 10^{-5}$

5.5 Grau de inchamento dos hidrogéis de quitosana

O grau de inchamento permite verificar de forma indireta se houve ou não reticulação das cadeias poliméricas. Na imersão em água das membranas poliméricas dos polímeros puros e suas blendas houve dissolução total destas. As redes poliméricas preparadas com 0,005 e 0,008 mols de glutaraldeído não dissolveram durante o experimento superiores até a 36 horas de imersão em meio aquoso. Este

fato comprova a existência de ligações covalentes entre as cadeias poliméricas formando uma estrutura de rede após a adição do agente de reticulação.

5.5.1 Avaliação da influência da composição química dos hidrogéis

A membrana de PVA puro reticulado com 0,008 mols de glutaraldeído apresentou grau de inchamento de 230% enquanto a de quitosana pura reticulada com a mesma quantidade de reticulador inchou 100%. Como já havia sido observado qualitativamente pela espectroscopia de infravermelho, os grupamentos NH_2 da quitosana são mais reativos frente ao glutaraldeído do que os grupamentos OH do PVA, a maior reatividade dos grupos NH_2 leva a obtenção de uma rede polimérica mais reticulada, dificultando assim a permeação de água diminuindo o grau de inchamento. Por tanto as HPNs de PVA/QUI tiveram maior grau de inchamento com o aumento da quantidade de PVA.

Como pode ser visto na Tabela 14, o grau de inchamento dos hidrogéis é altamente dependente da sua composição e concentração de glutaraldeído utilizada. Observando-se que as semi-IPNs de PVP/QUI apresentam maior grau de inchamento que as HPNs de PVA/QUI.

A quitosana como já foi visto anteriormente reage com o glutaraldeído formando ligações covalentes entre suas cadeias. Nos hidrogéis de PVP/QUI o PVP se interpenetra na rede formada por quitosana formando uma semi-IPN, não estando reticulado. Mesmo após longos períodos de imersão não houve migração do PVP das semi-IPNs para o meio externo visto que o peso das membranas secas antes e após a imersão não variou. Quanto maior a proporção de quitosana na composição das semi-IPNs, maior é a quantidade de pontos de reticulação que torna a rede polimérica mais entrelaçada. Hidrogéis formados por redes poliméricas mais reticuladas apresentam poros menores de forma que as moléculas de solvente tem maior dificuldade em permear a rede e o grau de inchamento é menor. Portanto quanto maior a quantidade de quitosana nas semi-IPNs menor foi o grau de inchamento.

Tabela 14: Grau de inchamento dos hidrogéis em meio aquoso de pH 7.

Amostras	Razão PVP/QUI ou PVA/QUI (% p/p)	Glutaraldeído (mols)	Grau de Inchamento* (%)
QUI	-	-	Dissolve
QUIr-2	-	0,008	100
PVP	-	-	Dissolve
PVA	-	-	Dissolve
PVAr-2	-	0,008	230
B1	46/54	-	Dissolve
B2	67/33	-	Dissolve
B3	82/18	-	Dissolve
B4	66/34	-	Dissolve
B5	83/17	-	Dissolve
B6	91/9	-	Dissolve
S-IPN1	46/54	0,005	114
S-IPN2	67/33	0,005	133
S-IPN3	82/18	0,005	180
S-IPN4	46/54	0,008	83
S-IPN5	67/33	0,008	100
S-IPN6	82/18	0,008	160
HPN1	66/34	0,005	66
HPN2	83/17	0,005	71
HPN3	91/9	0,005	100
HPN4	66/34	0,008	50
HPN5	83/17	0,008	60
HPN6	91/9	0,008	86

* após 400 minutos de imersão.

Aumentando a concentração de glutaraldeído de 0,005 mL para 0,008 mols também ocorre um aumento de pontos de reticulação das redes formadas e conseqüentemente ocorre diminuição do grau de inchamento. Para semi-IPNs e HPNs de mesma composição com 0,008 mols de glutaraldeído o grau de inchamento foi sempre menor do que com 0,005 mols de glutaraldeído. A HPN3 (PVA/QUI = 91/9) obtida com 0,005 mols de glutaraldeído apresentou grau de inchamento de 100%, porém a HPN6 com a mesma razão PVA/QUI e 0,008 mols de glutaraldeído teve grau de inchamento de 86%, o que comprova que a rede polimérica formada se encontra mais reticulada. Comportamento semelhante pode ser observado para as semi-IPNs de PVP/QUI.

A Figura 37 exemplifica o comportamento do grau de inchamento das HPN3 e HPN6 em função do tempo. O grau de inchamento neste caso foi determinado em pH 7 e temperatura ambiente. Nos primeiros 30 minutos de imersão as HPNs já atingem praticamente um máximo de inchamento variando muito pouco com o tempo de imersão. Após aproximadamente 200 minutos de imersão se observa que ocorre o equilíbrio do inchamento.

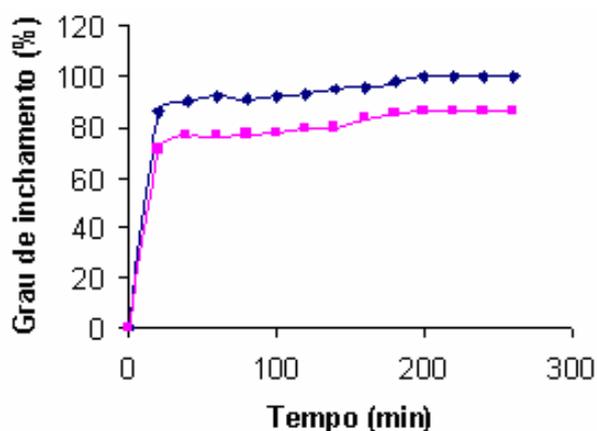


Figura 39: Perfil de inchamento da (—◆—) HPN3 e (—■—) HPN6, com pH = 7 e temperatura de 25°C em função do tempo.

Ao comparar as semi-IPNs PVP/QUI com as HPNs PVA/QUI com igual quantidade de quitosana (67% p/p), como é o caso da S-IPN2, S-IPN5 com 0,005 e 0,008 mols de glutaraldeído respectivamente e HPN2 e HPN5 com 0,005 e 0,008 mols de glutaraldeído nota-se que o grau de inchamento das semi-IPNs foi maior do que das HPNs. Este comportamento é explicado pela presença do PVP na forma linear na composição das semi-IPNs o que torna a rede polimérica formada menos reticulada e portanto com maior capacidade de inchamento.

5.5.2 Avaliação da influência do pH do meio

O pH do meio no qual o experimento foi realizado também é de extrema importância na determinação do grau de inchamento. Em pH ácido os grupos NH_2 da quitosana são protonados formando grupos NH_3^+ , levando a repulsão das cadeias

poliméricas, esta repulsão aumenta de forma significativa o tamanho dos poros da rede de quitosana e conseqüentemente aumenta também o grau de inchamento. Este efeito permite dizer que as redes poliméricas a base de quitosana são sistemas sensíveis ao pH.

Experimentos para medida do grau de inchamento em soluções aquosas de pH 3 e pH 9 foram realizados com as S-IPN1 e S-IPN4 para avaliação da sensibilidade a variações de pH dos hidrogéis desenvolvidos. A Tabela 15 mostra o grau de inchamento destas semi-IPNs em soluções de pH 3, pH 7 e pH 9.

Tabela 15: Efeito do pH da solução no grau de inchamento das IPN1 e IPN4.

Amostra	pH = 3 (%)	pH = 7 (%)	pH = 9 (%)
S-IPN1	166	114	100
S-IPN4	125	83	60

A variação do grau de inchamento em função do pH do meio foi semelhante para ambos os tipos de redes poliméricas (semi-IPNs e HPNs), uma vez que a variação do grau de inchamento em diferentes pHs se deve aos grupos NH_2 da quitosana que está presentes tanto nos hidrogéis de PVP/QUI quanto PVA/QUI.

5.6 Hidrogéis de quitosana como reservatório de fármaco

Nesta etapa do trabalho foi avaliada a capacidade dos hidrogéis desenvolvidos em liberar de forma controlada amoxicilina. A amoxicilina foi escolhida para realizar os experimentos em função desta ser facilmente detectada por espectrofotometria de UV/vis no comprimento de onda de 276 nm e porque não requer nenhuma técnica específica para ser incorporada aos hidrogéis.

Para este estudo foi preparada uma célula de difusão simplificada que permite a imersão do filme contendo o fármaco no meio escolhido, com controle de pH, temperatura e sem agitação. Após alguns testes preliminares se observou que aproximadamente 400 minutos após a imersão dos filmes no meio a liberação de

fármaco deixa de ser significativa. As alíquotas de amostra para análise foram retiradas a cada 30 minutos até completar 400 minutos.

As amostras dos hidrogéis contendo amoxicilina foram preparadas com adição de uma quantidade padrão de amoxicilina de 20 mg dissolvidos na mistura de soluções de PVP ou PVA e quitosana. A composição dos hidrogéis apresenta grande influência no grau de inchamento e por tanto influencia também a liberação do fármaco que ocorre por difusão através dos poros nas redes inchadas.

5.6.1 Avaliação da influência da composição química no transporte passivo de amoxicilina

As redes poliméricas menos reticuladas permitem uma difusão mais eficiente da solução aquosa e também das moléculas de amoxicilina apresentando assim um percentual maior de liberação do que os filmes mais reticulados.

A Figura 38 mostra o perfil da liberação de amoxicilina por transporte passivo em meio aquoso pH 7 para a s-IPNA1, s-IPNA2 e s-IPNA3. A s-IPNA3 após 400 minutos liberou 40% da amoxicilina incorporada. Esta semi-IPN é composta por 82% de PVP e apresenta alto grau de inchamento, permitindo maior difusão do fármaco, esse desempenho foi 10% maior do que obtido por Risbud e colab. (48) que obtiveram um máximo de 30% de liberação de amoxicilina em filmes baseados em PVP.

Aumentando a quantidade de quitosana nas semi-IPNs ocorre também um aumento no grau de reticulação tornando a estrutura das redes poliméricas formadas mais difícil de ser permeada pela amoxicilina, assim o aumento no grau de reticulação leva a diminuição da quantidade de amoxicilina liberada. A liberação de amoxicilina por transporte passivo em meio aquoso com pH 7 foi observada para as s-IPNA1 e s-IPNA2 sob as mesmas condições que a s-IPNA3. É possível se observar nitidamente o melhor desempenho da s-IPNA3, que corresponde a semi-IPN com menor quantidade de quitosana, que as demais (s-IPNA1 e s-IPNA2).

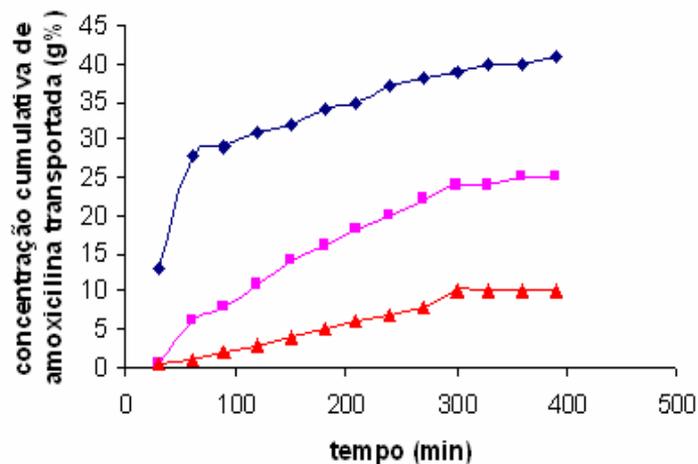


Figura 40: Comparação dos perfis de liberação de amoxicilina por transporte passivo em meio aquoso com pH 7 para (-▲-) s-IPNA1, (-■-) s-IPNA2 e (-◆-) s-IPNA3.

As HPNs de PVA/QUI foram testadas como reservatório de fármaco utilizando a mesma célula de difusão simplificada usada para avaliação das semi-IPNs PVP/QUI. A Tabela 16 mostra a concentração cumulativa de amoxicilina transportada para as amostras avaliadas, tanto as semi-IPNs como as HPNs.

No caso das HPNs além da avaliação do efeito da composição química na liberação de amoxicilina, foi analisado também o efeito da variação do pH do solvente no transporte passivo de fármaco. Observa-se pela análise dos dados, que aumentando a proporção de PVA das HPNs de 66 para 87% (HPNA1 e HPNA2 respectivamente), ocorre um pequeno aumento na concentração de amoxicilina liberada, porém quando a razão de PVA sobe para 91% a concentração de amoxicilina liberada tem um aumento de aproximadamente 20% se comparada a HPNA2, isto por que aumentando a razão de PVA nos hidrogéis há uma diminuição no grau de reticulação destes hidrogéis, portanto incha mais e apresenta poros maiores, com conseqüente aumento na concentração de amoxicilina liberada para o meio externo. O perfil da liberação de amoxicilina com o tempo, para a HPNA1, HPNA2 e HPNA3 está ilustrado na Figura 42.

Tabela 16: Concentração cumulativa de amoxicilina liberada em solução aquosa de pH 7 após 400 minutos de imersão.

Amostras	Razão PVP/QUI ou PVA/QUI (% p/p)	Concentração cumulativa de amoxicilina liberada (%)
S-IPNA1	46/54	10
S-IPNA2	67/33	25
S-IPNA3	82/18	40
HPNA1	66/34	8
HPNA2	83/17	10
HPNA3	91/9	38

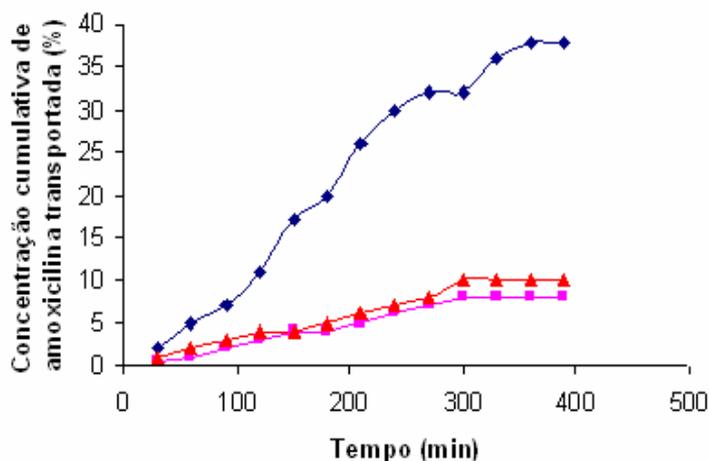


Figura 41: Concentração cumulativa de amoxicilina transportada pela (-▲-) HPNA1, (-■-) HPNA2 e (-◆-) HPNA3.

Comparando a semi-IPN e HPN com igual razão de quitosana (66% p/p), a semi-IPN apresenta melhor perfil de liberação de amoxicilina, liberando 25% da amoxicilina incorporada, enquanto a HPN liberou apenas 10%. Este comportamento já era esperado em função do PVP se encontrar linearmente interpenetrado na rede de quitosana apresentando esta tamanho de poros maiores. Estes resultados estão de acordo o grau de inchamento destes materiais.

5.6.2 Efeito da variação do pH do meio na liberação de amoxicilina

A HPNA3 foi submetida a experimentos de liberação de amoxicilina em soluções aquosas de pH 3 e pH 9 para avaliação do efeito do aumento e diminuição do pH nas propriedades dos hidrogéis. A concentração de amoxicilina cumulativa liberada pela HPNA3 em pH 3, 7 e 9, foi 47%, 38% e 31% respectivamente. Na Figura 43 pode-se observar o perfil de liberação de amoxicilina pela HPNA3, com aumento do pH ocorre uma contração da rede polimérica diminuindo significativamente a concentração de amoxicilina transportada. Um efeito contrário pode ser visto com diminuição do pH de 7 para 3, a rede incha mais e aumenta a concentração de amoxicilina transportada.

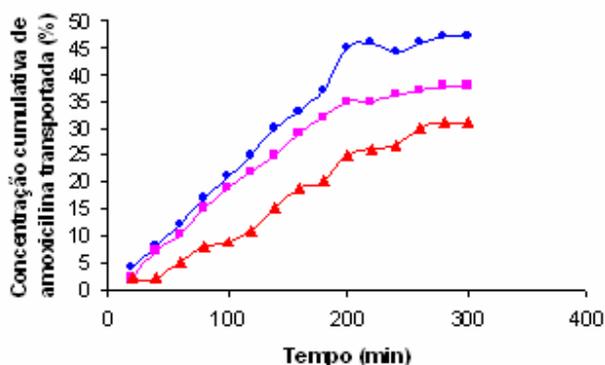


Figura 42: Concentração cumulativa de amoxicilina transportada da HPNA3 em (-●-) pH 3, (-■-) 7 e (-▲-) 9.

6 Conclusões

Neste trabalho foram desenvolvidas duas séries de hidrogéis a base de quitosana, semi-IPNs de PVP/QUI e HPNs de PVA/QUI com a utilização de glutaraldeído como agente de reticulação com desempenho igual ou superior na liberação de amoxicilina conforme aqueles descritos na literatura (48).

Testes de impedância eletroquímica demonstraram que a condutividade iônica dos hidrogéis a base de quitosana é afetada de forma significativa pela composição química dos mesmos e pela reticulação das cadeias poliméricas. Para as HPNs quanto maior a quantidade de quitosana maior a condutividade iônica, porém as blendas de PVA/QUI correspondentes (não reticuladas) a maior condutividade foi para aquelas com maior teor de PVA. De todas as redes poliméricas desenvolvidas, a que apresentou condutividade iônica mais elevada foi a HPN5 ($1,2 \times 10^{-9} \Omega^{-1} \text{ cm}^{-1}$).

As duas séries de hidrogéis de quitosana, com PVP ou PVA, apresentaram resultados promissores de liberação controlada de amoxicilina por transporte passivo. As S-IPNs de maneira geral liberaram uma maior quantidade de amoxicilina do que as HPNs e com aumento da quantidade de quitosana para ambos os tipos de redes (semi-IPNs ou HPNs) ocorre uma conseqüente diminuição da quantidade de amoxicilina liberada.

As temperaturas de transição vítrea e fusão para o PVA variaram devido a interação deste polímero com a quitosana e principalmente em função da reticulação das cadeias poliméricas, passando do estado semi-cristalino para completamente amorfo (HPN1 e HPN4). Dependendo da composição PVA/QUI foi possível se obter um material homogêneo totalmente amorfo, não ocorrendo cristalização do PVA. Para os hidrogéis de PVP/QUI ou semi-IPNs com maiores quantidades de quitosana (S-IPN1, S-IPN2, S-IPN4 e S-IPN5), não foi possível detectar T_g por DSC, o que pode ser atribuído a maior interação entre os materiais.

A HPN5 apresentou comportamento dinâmico-mecânico diferente daquele dos polímeros puros, observando-se um única Tg, o que demonstra uma boa interpenetração das redes poliméricas.

A composição, o grau de reticulação dos hidrogéis e o pH do meio foram significativos no grau de inchamento dos hidrogéis.

7 Sugestões de trabalhos futuros

Empregar outros tipos de agente de reticulação para obtenção de redes poliméricas a base de quitosana.

Estudar o efeito da temperatura na condutividade iônica dos hidrogéis de PVP e PVA/QUI e avaliar o efeito da aplicação de um potencial elétrico no sistema de liberação de fármaco, através da utilização de uma célula de iontoforese.

Avaliar a aplicabilidade dos hidrogéis desenvolvidos como polieletrólitos com outras finalidades, como revestimentos protetores.

Referências Bibliográficas

1. LLOYD, D. J., **The problem of a gel structure: Colloid Chemistry**, New York: Chemical Catalogue Co., 1926.
2. HERMANS, P. H., **Gels: Colloid Science**, Vol II, Amsterdam: Elsevier, 1949.
3. FLORY, P. J., *Introductory lecture: Faraday Discussion*, p. 57, 1974.
4. ALMDAL K., et al., **Polymer Gels Network**, 1993.
5. HOFFMAN A. S., Hydrogels for biomedical applications. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 54, p. 3-12, 2002.
6. JEEVANANDA, T., SIDDARAMAIAH, Synthesis and characterization of polyaniline filled PU/PMMA interpenetrating polymer networks. **European Polymer Journal**, v. 39, p. 569-78, 2003.
7. KIM, S.J., LEE, K.J., KIM, S.I. Water sorption of poly(propylene glycol) / poly(acrylic acid) interpenetrating polymer network hydrogels **Reactive & Functional Polymers**, v. 55, p. 69-73, 2003.
8. MAHDAVINIA G.R.A., et al. Superabsorbent hydrogels from poly(acrylic acid-co-acrylamide) grafted chitosan with salt- and pH-responsiveness properties. **European Polymer Journal**, v. 40, p. 1399-407, 2004.
9. SAHINER, N., PEKEL, N., GOVEN, O. Radiation synthesis of N-vinyl 2-pyrrolidone/acrylonitrile interpenetrating polymer networks and their use in uranium recovery from aqueous systems. **Radiation Physics and Chemistry**, v. 52, p. 271-6, 1998.
10. MUNIZ, E.C., GEUSKENS, G.. Influence of temperature on the permeability of polyacrylamide hydrogels and semi-IPNs with poly(*N*-isopropylacrylamide). **Journal of Membrane Science**, v.172, p.287-93, 2000.
11. BAEK, S.H., KIM, B.K. Synthesis of polyacrylamide/polyurethane hydrogels by latex IPN and AB crosslinked polymers. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Eng. Aspects**, v. 220, p. 191-8, 2003.
12. KIM, S.J., PARK, S.J., KIM, S.I. Synthesis and characteristics of interpenetrating polymer network hydrogels composed of poly (vinyl alcohol) and poly(*N*-isopropylacrylamide). **Reactive & Functional Polymers**, v.55, p. 61-7, 2003.
13. ERBIL, C., KAZANCIOGLU, E., UYANIK, N.. Synthesis, characterization and thermoreversible behaviours of poly(dimethyl siloxane)/poly(*N*-isopropyl

- acrylamide) semi-interpenetrating networks. **European Polymer Journal**, v. 40, p. 1145-54, 2004.
14. MAOLIN, Z., JUN, L., MIN, Y., HONGFEI, H. The swelling behavior of radiation prepared semi-interpenetrating polymer networks composed of polyNIPAAm and hydrophilic polymers. **Radiation Physics and Chemistry**, v. 58, p. 397-400, 2000.
 15. EHANG X. Z., WU D. Q., CHU C. C., Release of amoxicillin from polyionic complexes of chitosan and poly (acrylic acid) study of polymer/polymer and polymer/drug interactions within the network structure. **Biomaterials**, v. 24, p. 1499-506, 2002.
 16. SENEL, A.S., et al., Chitosan films and hydrogels of chlorhexidine gluconate for oral mucosal delivery. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 193, p. 197-203, 2000.
 17. RUEL-GARIEPY, A. E., et al., Characterization of thermosensitive chitosan gels for the sustained delivery of drugs. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 203, p.89-98, 2000.
 18. TORRADO, S., et al., Chitosan-poly(acrylic) acid polyionic complex: in vivo study to demonstrate prolonged gastric retention. **Biomaterials**, v. 25, p. 917-23, 2004.
 19. MUINIERI, O., COLLETT, J.H., FELL, J.T., Hydrogel based on amidated pectins for colon-specific drug delivery: the role of chitosan in modifying drug release. **Journal of Controlled Release**, v.46, p.273-8, 1997.
 20. LOPES, C. M. A., FELISBERTI, M.I. Mechanical behaviour and biocompatibility of poly(1-vinyl-2-pyrrolidinone)-gelatin IPN hydrogels. **Biomaterials**, v. 24, p. 1279-84, 2003.
 21. MARK, B., MENGES, O., **Encyclopedia of Polymer Science and Engineering**, 1987.
 22. EL-HAG, A., SAID, A., Radiation synthesis of interpolymer polyelectrolyte complex and its application as a carrier for colon-specific drug delivery system, **Biomaterials**, v. 26, p. 2733-9, 2005.
 23. KAEWPIROM, S., BOONSANG, S., Electrical response characterization of poly(ethylene glycol) macromer (PEGM)/chitosan hydrogels in NaCl solution, **European Polymer Journal**, v. 42, p. 1609-1616, 2006.
 24. MUSIANI M. M., Characterization of electroactive polymer layers by electrochemical impedance spectroscopy (EIS), **Electrochimica Acta**, v. 35, p. 1665-70, 1990.

25. ANDREEV, Y.G., BRUCE, P.G., Polymer electrolyte structure and its implications, **Electrochimica Acta**, v. 45, p. 1417-23, 2000.
26. CHENG, T.T., WEN, T.C., Novel water-borne polyurethane based electrolytes for lithium batteries – (I) tailor-made polymer, **Journal of Electroanalytical Chemistry**, v. 459, p. 99-110, 1998.
27. CHENG, Y.T., WEN, T.C., Novel water-borne polyurethane based electrolytes for lithium batteries – (II) the effect of adding LiCF₃SO₃-PC, **Solid State Ionics**, v. 107, p.161-71, 1998.
28. DERAND, H., WESSLEN, B., MELLANDER, B.E., Anionic Graft-copolymers containing poly (ethylene oxide), **Electrochimica Acta**, v. 40, p. 2413-6, 1995.
29. HUA, F.J., RUCKENSTEIN, Water-soluble conducting poly (ethylene oxide)-grafted polydiphenylamine synthesis through a “graft onto” process, **Macromolecules**, v. 36, p. 9971-8, 2003.
30. DIGAR, M.L., et al., Studies on crosslinked polyurethane acrylate-based electrolyte consisting of reactive vinyl/divinyl diluents, **Polymer**, v. 43, p. 1615-22, 2002.
31. DU, Y.L., WEN, T.C., The feasibility study of composite electrolytes comprising thermoplastic polyurethane and poly (ethylene oxide), **Materials Chemistry and Physics**, v.71, p. 62-9, 2001.
32. XIE, H.Q., HUANG, X.D., WANG, G.G., Electronic-ionic conducting interpenetrating polymer networks based on (castor oil-polyethylene glycol) polyurethane and poly (vinyl pyridine), **European Polymer Journal**, v. 30, p. 1227-30, 1994.
33. CUNHA, F., Porto Alegre, 2005. 200p. Tese (Doutorado em Engenharia) Escola de Engenharia, Curso de Pós-Graduação em Engenharia de Materiais da UFRGS.
34. SPERLING, L. H., **Interpenetrating Polymer Networks and Related Materials**, Plenum Press, New York, 1981.
35. ZHANG, L. C., DING, H. L., Study on the properties, morphology, and applications of castor oil polyurethane poly(methyl methacrylate) IPNs, **Journal of Applied Polymer Science**, v. 64, p. 1393-401, 1997.
36. BERGER, J., et al., Structure and interactions in covalently and ionically crosslinked chitosan hydrogels for biomedical applications, **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 57, p. 19-34, 2004.

37. KRAJEWSKA, B. Synthesis, characterization and controlled drug release of thermosensitive IPN–PNIPAAm hydrogels. **Biomaterials**, v. 25, p. 3793-805, 2004.
38. SIGNINI, R., FILHO, S. P. C., Características e propriedades de quitosanas purificadas nas formas neutras, aceto e cloridrato, **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, v.11. p. 50-64, 2001.
39. YANG, J. M., et al., Evaluation of chitosan/PVA blends hydrogels membranes. **Journal of Membrane Science**, v. 236, p. 39-51, 2004.
40. BEPPU, M. M., ARRUDA, E. J., SANTANA, C. C., Síntese e Caracterização de Estruturas Densas e Porosas de Quitosana, **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, 1999.
41. MASC, I. G., et al., Physical hydrogels of poly (vinyl alcohol) with different syndiotacticity prepared in the presence of lactosilated chitosan derivatives, **Macromolecular Bioscience**, v. 3, p. 455-61, 2003.
42. BAJPAI A.K., BHANU S., In vitro release dynamics of insulin from a loaded hydrophilic polymeric network, *Journal of Material Science-Materials in Medicine*, 15 (2004) p. 43-54.
43. KURKURI, M. D., AMINABHAVI, T., Poly(vinyl alcohol) and poly (acrylic acid) sequential interpenetrating network pH-sensitive microspheres for the delivery of diclofenac sodium to the intestine, **Journal of Controlled Release**, v. 96, p. 9-20, 2004.
44. GANGOPADHYAY, DE A. Conducting semi-IPN based on polyaniline and crosslinked poly(vinyl alcohol), **Synthetic metals**, v. 132, p. 21-8, 2002.
45. AZEVEDO, et al. Semi-interpenetrating polymer network based on polyaniline and polyvinyl alcohol-glutaraldehyde, **Synthetic Metals**, v. 100, p. 241-8, 1999.
46. XIAO C., ZHOU G. Synthesis and properties of degradable poly (vinyl alcohol) hydrogel, **Polymer Degradation and Stability**, v. 81, p. 297-301, 2003.
47. KIM, S. J., PARK S. J., KIM, S. I., Swelling behavior of interpenetrating polymer network hydrogels composed of poly(vinyl alcohol) and chitosan, **Reactive & Functional Polymers**, v. 55, p. 53-9, 2003.
48. RISBUD M. V., pH-sensitive freeze-dried chitosan-polyvinylpyrrolidone hydrogels as controlled release system for antibiotic delivery, **Journal of Controlled Release**, v. 68, p. 23-30, 2000.
49. YAUNG J. F., KWEI T. K., pH-sensitive hydrogels based on polyvinylpyrrolidone-polyacrylic acid (PVP-PAA) semi-interpenetrating networks (semi-IPN): Swelling

- and controlled release, **Journal of Applied Polymer Science**, v. 69, p. 921-30, 1998.
50. CAN, H. K., Synthesis of persulfate containing poly (vinyl-2-pyrrolidone) (PVP) hydrogels in aqueous solutions by induced radiation, **Radiation Physics and Chemistry**, v. 72, p. 703, 2005.
51. DERGUNOV, S. A., Radiation synthesis and characterization of stimuli-sensitive chitosan polyvinyl pyrrolidone hydrogels, **Radiation Physics and Chemistry**, v.72, p. 619-23, 2005.
52. ZHAO, L., et al., Synthesis of pH-sensitive PVP/CM-chitosan hydrogels with improved surface property by irradiation, **Carbohydrate Polymers**, 2006.
53. NEAT R.J., Leicester Polytechnic, Leicester, 1988, p. 220.
54. YANG, C., HSU, S., CHIEN, W., All solid-state electric double-layer capacitors based on alkaline polyvinyl alcohol polymer electrolytes, **Journal of Power sources**, v. 152, p. 303-10, 2005.
55. WADA, H., et al., Electrochemical characteristics of new electric double layer capacitor with acidic polymer hydrogel electrolyte, **Journal of Power sources**, 2006.
56. NUCCI, A. M., Electrical impedance spectroscopy of epoxy systems: The case of 1,4-butanediol diglycidyl ether/cis-1,2-cyclohexanedicarboxylic anhydride and triethylamine as initiator, **European Polymer Journal**, 2005.
57. <http://www.devicelink.com>. Acessado em
58. PRAKASH, S., et al., Growth behavior of poly (o-toluidine-co-p-fluoraniline) deposition by cyclic voltametry, **Material Chemistry and Physics**, v. 74, p. 74-82, 2002.
59. SOLOMONS T. W. G., **Química orgânica**. V. 2 , 7. ed., Rio de Janeiro: Livros Técnicos e Científicos, 2002.
60. LEE, S. J., KIM, S. S., LEE, Y. M., Interpenetrating polymer network hydrogels based on poly (ethylene glycol) macromer and chitosan, **Carbohydrate Polymers**, v. 41, p. 197-205, 2000.
61. TOHI, E., Obtenção e caracterização de blendas colágeno-quitosana, **Química Nova**, v. 25, n. 6, p. 943-8, 2002.
62. REIS, E. F., et al., Synthesis and characterization of poly (vinyl alcohol) hydrogel and hybrids for rMBP70 protein adsorption, **Material Research**, v. 9, n. 2, p. 185-91, 2006.

