

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MARINGÁ**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS / DEPARTAMENTO DE QUÍMICA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**ADRIANO VALIM REIS**

**“APLICAÇÕES DE GOMA ARÁBICA MODIFICADA NO  
DESENVOLVIMENTO DE HIDROGÉIS PARA USO COMO  
DISPOSITIVOS DE LIBERAÇÃO MODIFICADA DE FÁRMACO”**

**MARINGÁ**  
**2007**

ADRIANO VALIM REIS

*Tese de Doutorado*

**“APLICAÇÕES DE GOMA ARÁBICA MODIFICADA NO  
DESENVOLVIMENTO DE HIDROGÉIS PARA USO COMO  
DISPOSITIVOS DE LIBERAÇÃO MODIFICADA DE FÁRMACO”**

Tese apresentada ao programa de Pós-graduação em Química do Departamento de Química do Centro de Ciências Exatas da Universidade Estadual de Maringá, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Ciências.

**Orientador: Prof. Dr. Edvani Curti Muniz**

**MARINGÁ  
2007**

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)  
(Biblioteca Central - UEM, Maringá – PR., Brasil)

R375a Reis, Adriano Valim  
"Aplicações de goma arábica modificada no desenvolvimento de hidrogéis para uso como dispositivos de liberação modificada de fármaco" / Adriano Valim Reis. -- Maringá : [s.n.], 2007.  
122 f. : il. color., figs.

Orientador : Prof. Dr. Edvani Curti Muniz.  
Tese (doutorado) - Universidade Estadual de Maringá.  
Programa de Pós-Graduação em Química, 2007.

1. Hidrogéis. 2. Sistemas de liberação modificada de fármacos. 3. Coeficiente de partição. 4. Diclofenaco de potássio. 5. Polissacarídeos. 6. Polímeros. 7. Tecnologia farmacêutica. 8. Química farmacêutica. 9. Fármacos. I. Universidade Estadual de Maringá. Programa de Pós-Graduação em Química. II. Título.

CDD 22.ed. 541.39  
615.19



**Universidade Estadual de Maringá**  
Centro de Ciências Exatas  
Departamento de Química  
Programa de Pós-Graduação em Química

Este é o exemplar definitivo da Tese apresentada por **Adriano Valim Reis**, perante a Comissão Julgadora do Programa de Pós-Graduação em Química em 11 de setembro de 2007.

**COMISSÃO JULGADORA:**

.....  
**Prof. Dr. Edvani Curti Muniz**  
PRESIDENTE - DQ/UEM

.....  
**Prof. Dr. Adley Forti Rubira**  
MEMBRO - DQ/UEM

.....  
**Prof. Dr. Gentil José Vidotti**  
MEMBRO - DQ/UEM

.....  
**Prof. Dr. Elias Basile Tambourgi**  
MEMBRO - FEQ/UNICAMP

.....  
**Prof. Dr. Rodrigo Lambert Orefice**  
MEMBRO - DEMET/UFMG

*Dedico este trabalho a Deus, às pessoas que me amam, às que nos momentos difíceis de minha vida estiveram e estão ao meu lado, às que me incentivaram, às que acreditaram em mim, às que com coração sincero torceram pela minha vitória e às que me ajudaram. Porque se pude ir mais longe foi porque recebi a ajuda de gigantes.*

“Nenhum homem alguma vez atingiu sucesso valioso quem não tenha, uma vez ou outra, se encontrado com pelo menos um pé balançado bem em cima da beira do fracasso.”

*(Napoleon Hill)*

"No meio da confusão, encontre a simplicidade. A partir da discórdia, encontre a harmonia. No meio da dificuldade reside a oportunidade."

*(Albert Einstein)*

“A mente que se abre a uma nova idéia jamais voltará ao seu tamanho original.”

*(Albert Einstein)*

“Se minha mente consegue imaginar, então eu consigo realizar.”

*(Napoleon Hill)*

## **AGRADECIMENTOS**

Ao DEUS criador do Universo, pela vida, saúde, força e oportunidade de ampliar meus conhecimentos para que no fim de minha jornada terrena possa ter um espírito mais evoluído em amor e sabedoria.

À minha família pela dedicação, carinho e apoio.

Ao Professor Dr. Edvani Curti Muniz, pela orientação, amizade e apoio.

Ao Professores Dr. Adley Forti Rubira e Dr. Osvaldo Albuquerque Cavalcanti pela contribuição nas discussões dos resultados, pela amizade e apoio.

Ao amigo Marcos Rogério Guilherme pelo auxílio na redação dos artigos e nas discussões dos resultados, pela amizade e apoio.

Às amigas Thaís Ap. Moia e Elizângela Ap. M. S. de Almeida pelo auxílio nas realizações dos experimentos descritos no Capítulo 3, pela amizade e apoio.

Ao amigo João F. A. S. Maior, pelo auxílio na realização dos ensaios de liberação descrito no Capítulo 5, pela amizade e apoio.

Aos amigos Mateus E. Viana e Antônio G. Basso pelo auxílio na redação da tese, nas discussões dos resultados, pela amizade e apoio.

Ao amigo André R. Fajardo, pelo auxílio na realização dos experimentos descritos no Capítulo 2, pela amizade e apoio.

À Dra Ivânia Schuquel pelo empenho durante os experimentos de RMN e pelo auxílio na redação do Capítulo 2, pela amizade e apoio.

À Ana Maria e ao Antônio Frimmel pela realização dos experimentos de FTIR durante o transcorrer deste trabalho, pela amizade e apoio.

Aos colegas de laboratório do bloco 18, Adonilson, Alexandre, Ana Paula, Juliana, Luciana, Riul e Silvia, pela amizade e apoio.

Ao colega de laboratório do bloco 23, Marcos Hiroiuqui Kunita.

Ao Claudemir e à Cristina, da secretaria de pós-graduação, pela prestatividade.

Ao CNPq pela concessão da bolsa de estudos (processo nº: 141995/2003-3).

À Universidade Estadual de Maringá, em especial ao departamento de Química, pela oportunidade.

A todos que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho.

## TRABALHOS PUBLICADOS A PARTIR DAS INFORMAÇÕES CONTIDAS NESTA TESE

### Artigos completos publicados em periódicos

- 1- FAVARO, S. L., OLIVEIRA, F., REIS, A. V., GUILHERME, M. R., MUNIZ, E. C., TAMBOURGI, E. B. Superabsorbent Hydrogel Composed of Covalently Crosslinked Gum Arabic with Fast Swelling Dynamics. **Journal of Applied Polymer Science**. (artigo in press)
- 2- PAULINO, A. T.; GUILHERME, M. R.; REIS, A. V.; TAMBOURGI, E. B.; NOZAKI, J.; MUNIZ, E. C. Capacity of adsorption of  $Pb^{2+}$  and  $Ni^{2+}$  from aqueous solutions by chitosan produced from silkworm chrysalides in different degrees of deacetylation. **Journal of Hazardous Materials**, v. 147, p. 139-147, 2007. (doi:10.1016/j.jhazmat.2006.12.059)
- 3- REIS, A. V.; GUILHERME, M. R.; RUBIRA, A. F.; MUNIZ, E. C. Mathematical model for the prediction of the overall profile of in vitro solute release from polymer networks. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 310, p. 128-135, 2007. (doi:10.1016/j.jcis.2006.12.058)
- 4- GUILHERME, M. R.; REIS, A. V.; PAULINO, A.T.; FAJARDO, A. R.; TAMBOURGI, E. B. Superabsorbent Hydrogel Based on Modified Polysaccharide for Removal of  $Pb^{2+}$  and  $Cu^{2+}$  from Water with Excellent Performance. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 105, p. 2903-2909, 2007. (doi: 10.1002/app.26287).
- 5- REIS, A. V.; GUILHERME, M. R.; CALVACANTI, O. A.; RUBIRA, A. F.; MUNIZ, E. C. Synthesis and characterization of pH-responsive hydrogels based on chemically modified Arabic gum polysaccharide. **Polymer**, v. 47, n. 6, p. 2023-2029, 2006. (doi:10.1016/j.polymer.2006.01.058)
- 6- PAULINO, A. T.; MINASSE, F. A. S.; GUILHERME, M. R.; REIS, A. V.; MUNIZ, E. C.; NOZAKI, J. Novel absorbent based on silkworm chrysalides for removal of heavy metals from watewaters. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 301, n. 2, p. 479-487, 2006. (doi:10.1016/j.jcis.2006.05.032)
- 7- PAULINO, A. T.; GUILHERME, M. R.; REIS, A. V.; CAMPESE, G. M.; MUNIZ, E. C.; NOZAKI, J. Removal of methylene blue dye from an aqueous media using superabsorbent hydrogel supported on modified polysaccharide. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 301, n. 1, p. 55-62, 2006. (doi:10.1016/j.jcis.2006.04.036)
- 8- GUILHERME, M. R.; REIS, A. V.; TAKAHASHI, S. H.; RUBIRA, A. F.; FEITOSA, J. P.A.; MUNIZ, E. C. Synthesis of a novel superabsorbent hydrogel by copolymerization of acrylamide and cashew gum modified with glycidyl methacrylate. **Carbohydrate Polymers**, v. 61, n. 4, p. 464-471, 2005. (doi:10.1016/j.carbpol.2005.06.017)



## Patentes

- 1- REIS, A. V.; GUILHERME, M. R.; RUBIRA, A. F.; MUNIZ, E. C. **Nano-hidrogéis de Sulfato de Condroitina Modificado**. Patente: PI-0700509-1; Data do depósito: 12/02/2007; Número do processo: 391/2007
- 2- REIS, A. V.; GUILHERME, M. R.; RUBIRA, A. F.; MUNIZ, E. C. **Hidrogéis pH-responsivos constituídos de goma arábica quimicamente modificada**. 2006. Patente: PI-0602028-3; Data do depósito: 19/05/2006; Número do processo: 1212/2006
- 3- GUILHERME, M. R.; REIS, A. V.; RUBIRA, A. F.; MUNIZ, E. C. **Hidrogéis de rápida superabsorção constituídos de goma arábica, acrilatos e acrilamida**. 2005. Patente: PI-0506316-7; Data depósito: 09/12/2005; Número do processo: 777/2006

## SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO	xiii
LISTA DE ABREVIACÃO	xiv
LISTA DE SÍMBOLOS	xv
ÍNDICE DE FIGURAS	xviii
ÍNDICE DE TABELAS	xxi
RESUMO	xxii
ABSTRACT	xxiii
<b>CAPÍTULO 1</b>	
<b>INTRODUÇÃO GERAL SOBRE OS HIDROGÉIS E SUAS APLICAÇÕES COMO SISTEMAS DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACO</b>	
<b>1.1. HIDROGÉIS.....</b>	<b>1</b>
1.1.1. DEFINIÇÃO DE HIDROGEL.....	1
1.1.2. A FORMAÇÃO, CLASSIFICAÇÃO E COMPOSIÇÃO .....	2
1.1.3. PROPRIEDADES DOS HIDROGÉIS.....	4
1.1.3.1. O intumescimento dos hidrogéis .....	4
1.1.3.1.1. <i>O intumescimento de hidrogéis neutros</i> .....	5
1.1.3.1.2. <i>O intumescimento de hidrogéis iônicos</i> .....	8
1.1.3.2. Hidrogéis inteligentes – “smart hydrogels” .....	13
1.1.4. OS HIDROGÉIS COMO SISTEMAS DE LIBERAÇÃO CONTROLADA.....	14
1.1.4.1. <b>Sistemas de liberação controlada por difusão</b> .....	17
1.1.4.2. <b>Sistemas de liberação controlada por intumescimento</b> .....	21
1.1.4.3. <b>Sistemas de liberação controlada por degradação química</b> .....	28
1.1.5. MOTIVAÇÃO DOS ESTUDOS COM HIDROGÉIS .....	31
1.1.6. OBJETIVOS DO TRABALHO .....	35
1.1.6.1. Objetivos gerais.....	35
1.1.6.2. Objetivos específicos.....	35
<b>CAPÍTULO 2</b>	
<b>CARACTERIZAÇÕES DAS REAÇÕES DO METACRILATO DE GLICIDILA COM GRUPOS HIDROXÍLICOS E CARBOXÍLICOS EM SOLUÇÃO AQUOSA COM DIFERENTES PHS</b>	
<b>2.1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>36</b>
<b>2.2. PARTE EXPERIMENTAL .....</b>	<b>38</b>

2.2.1. MATERIAIS.....	38
2.2.2. MÉTODOS.....	39
2.2.2.1. A modificação química do PAAc e do PVA .....	39
2.2.2.2. Análises de RMN de <sup>1</sup> H e de <sup>13</sup> C .....	40
<b>2.3. RESULTADOS E DISCUSSÕES.....</b>	<b>41</b>
2.3.1. A MODIFICAÇÃO QUÍMICA DO PAAc EM pH 3,5 .....	41
2.3.2. A MODIFICAÇÃO QUÍMICA DO PAAc EM pH 10,5 .....	46
2.3.3. A MODIFICAÇÃO QUÍMICA DO PVA EM pH 3,5 .....	48
2.3.4. A MODIFICAÇÃO QUÍMICA DO PVA EM pH 10,5 .....	51
<b>2.4. CONCLUSÃO .....</b>	<b>55</b>
<b>CAPÍTULO 3</b>	
<b>DESENVOLVIMENTO DE HIDROGÉIS PH-RESPONSIVOS CONSTITUÍDOS DE GOMA ARÁBICA MODIFICADA COM METACRILATO DE GLICIDILA</b>	
<b>3.1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>56</b>
3.1.1. GOMA ARÁBICA (GA).....	56
3.1.2. UTILIZAÇÃO DE POLISSACARÍDEOS MODIFICADOS NO DESENVOLVIMENTO DE HIDROGÉIS PARA USO FARMACÊUTICO .....	58
<b>3.2. MATERIAIS E MÉTODOS .....</b>	<b>60</b>
3.2.1. MATERIAIS.....	60
3.2.2. MODIFICAÇÃO QUÍMICA DA GA EM SOLUÇÃO AQUOSA COM GMA.....	60
3.2.3. SÍNTESES DOS HIDROGÉIS.....	60
3.2.4. CARACTERIZAÇÃO QUÍMICA POR ESPECTROSCOPIA DE FTIR.....	62
3.2.5. CARACTERIZAÇÃO QUÍMICA POR ESPECTROSCOPIA DE RMN <sup>1</sup> H E <sup>13</sup> C .....	62
3.2.6. ESTUDOS DE INTUMESCIMENTO .....	62
3.2.6.1. Determinação do índice de intumescimento no equilíbrio ( <i>I<sub>e</sub></i> ) e sua dependência do com o pH e força iônica.....	62
3.2.6.2. Determinação do mecanismo de intumescimento dos hidrogéis de GAm .....	64
<b>3.3. RESULTADOS E DISCUSSÕES.....</b>	<b>65</b>
3.3.1. CARACTERIZAÇÃO DA MODIFICAÇÃO QUÍMICA POR ESPECTROSCOPIA DE FTIR .....	65
3.3.2. CARACTERIZAÇÕES DA MODIFICAÇÃO QUÍMICA POR ESPECTROSCOPIAS DE RMN <sup>1</sup> H E <sup>13</sup> C. .	65
3.3.3. CARACTERIZAÇÃO DOS HIDROGÉIS DE GAm POR ANÁLISES DE FTIR.....	67
3.3.4. TRATAMENTO ESTATÍSTICO PARA O <i>I<sub>em</sub></i> EM DEPENDÊNCIA DO pH E $\mu$ .....	71
3.3.5. O MECANISMO DE INTUMESCIMENTO DOS HIDROGÉIS DE GAm.....	75
<b>3.4. CONCLUSÕES .....</b>	<b>76</b>

## **CAPÍTULO 4**

### **MODELO CINÉTICO QUE PREDIZ COMPLETAMENTE O PERFIL DE LIBERAÇÃO *IN VITRO* DE SOLUTO A PARTIR DE HIDROGÉIS**

<b>4.1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>77</b>
<b>4.2. MATERIAIS E MÉTODOS .....</b>	<b>80</b>
4.2.1. MATERIAIS .....	80
4.2.2. SÍNTESE DO POLI (N-ISOPROPIL ACRILAMIDA) .....	80
4.2.3. PREPARAÇÃO DOS HIDROGÉIS SEMI-IPN.....	81
4.2.4. EXPERIMENTOS DE CARREGAMENTO E LIBERAÇÃO DE SOLUTO A PARTIR DOS HIDROGÉIS ..	82
<b>4.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>83</b>
4.3.1. MODELO MATEMÁTICO QUE PREDIZ COMPLETAMENTE O PERFIL DA LIBERAÇÃO DO SOLUTO A PARTIR DO HIDROGEL.....	91
4.3.2. O SIGNIFICADO DA EQUAÇÃO 4.11 .....	100
<b>4.4. CONCLUSÕES .....</b>	<b>100</b>

## **CAPÍTULO 5**

### **ESTUDO *IN VITRO* DA LIBERAÇÃO DO DICLOFENACO DE POTÁSSIO A PARTIR DE HIDROGÉIS A BASE DE GOMA ARÁBICA MODIFICADA**

<b>5.1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>102</b>
<b>5.2. MATERIAIS E MÉTODOS .....</b>	<b>103</b>
5.2.1. MATERIAIS .....	103
5.2.2. SÍNTESES/CARREGAMENTOS DOS HIDROGÉIS COM O DFK.....	103
5.2.3. ESTUDOS DE LIBERAÇÃO DO DFK A PARTIR DOS HIDROGÉIS DESENVOLVIDOS.....	104
<b>5.3. RESULTADOS E DISCUSSÕES.....</b>	<b>105</b>
5.3.1. DICLOFENACO DE POTÁSSIO (DKF).....	105
5.3.2. A LIBERAÇÃO DO DFK A PARTIR DOS HIDROGÉIS H-GAm(75-15-10) E H-GAm(60-30-10)....	106
5.3.3. OS HIDROGÉIS H-GAm(75-15-10) E H-GAm(60-30-10) COMO DISPOSITIVOS ORAL PARA LIBERAÇÃO COLO-ESPECÍFICA DE DFK .....	110
<b>5.4. CONCLUSÃO .....</b>	<b>112</b>

## **CAPÍTULO 6**

### **CONSIDERAÇÕES FINAIS DO TRABALHO .....**

**113**

## **CAPÍTULO 7**

### **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....**

**114**

## APRESENTAÇÃO

Esta tese foi dividida em sete capítulos. No Capítulo 1, foram descritas as considerações iniciais, definições e uma rápida revisão da literatura sobre algumas propriedades de hidrogéis e suas aplicações como dispositivos para liberação de fármacos.

Cada um dos capítulos 2, 3, 4, e 5 foi subdividido em quatro tópicos: (I) introdução, (II) materiais e métodos, (III) resultados e discussão e (IV) conclusões.

No capítulo 2 foram descritas as modificações e caracterizações das reações do metacrilato de glicidila (GMA) com os grupos alcoóis presentes no poli(vinil álcool) e grupos ácidos presentes no poli(ácido acrílico). Neste capítulo foi possível estudar e caracterizar os diversos modos de acoplamento de GMA com grupos hidroxilas e carboxilas em soluções aquosas e suas dependências com o pH.

No capítulo 3, o enfoque foi voltado para a modificação química da goma arábica com GMA e as sínteses de hidrogéis constituídos de goma arábica modificada (GAm) em três diferentes formulações. Foram focados também as caracterizações químicas dos materiais desenvolvidos e os estudos *in vitro* de intumescimento dos hidrogéis.

No capítulo 4 a ênfase volta-se para estudos *in vitro* de liberação de fármaco. Neste capítulo é apresentado um novo modelo cinético de liberação de soluto a partir de hidrogéis. O modelo prevê o perfil completo de liberação de solutos e não depende da geometria dos hidrogéis.

No capítulo 5 foram descritos os estudos de liberação do diclofenaco de potássio a partir das matrizes de hidrogéis de GAm copolimerizada e reticulada na presença de dimetil acrilamida e ácido metacrílico. Para isso foi utilizado o modelo matemático descrito no capítulo 4 na determinação dos perfis e das velocidades de liberação.

Por fim, no capítulo 6, são feitas algumas considerações finais do trabalho e enfocadas as perspectivas futuras dos hidrogéis desenvolvidos nesta tese.

No capítulo 7 são fornecidas as referências bibliográficas nas quais se baseou este estudo.

## LISTA DE ABREVIÇÕES

<b>3D</b>	forma tridimensional
<b>AA</b>	ácido alaranjado 7
<b>AAm</b>	acrilamida
<b>Abs</b>	absorbância
<b>AcMet</b>	ácido metacrílico
<b>AM</b>	azul de metileno
<b>ANOVA</b>	análise de variância
<b>CD<sub>3</sub>Cl</b>	clorofórmio-D
<b>D<sub>2</sub>O</b>	óxido de deutério
<b>DFK</b>	diclofenaco de potássio
<b>DMAAm</b>	N, N-dimetilacrilamida
<b>DMSO</b>	dimetilsulfóxido
<b>FSG</b>	fluido de simulação gástrico
<b>FSI</b>	fluido de simulação intestinal
<b>GA</b>	goma arábica
<b>GAm</b>	goma arábica modificada
<b>GDOL</b>	glicidol
<b>GMA</b>	metacrilato de glicidila
<b>H-GAm(100)</b>	hidrogel contendo 100 % de GAm
<b>H-GAm(60-30-10)</b>	hidrogel contendo 60 % de GAm, 30 % de DMAAm e 10 % de AcMet, em massa
<b>H-GAm(75-15-10)</b>	hidrogel contendo 75 % de GAm, 15 % de DMAAm e 10 % de AcMet, em massa
<b>LCST</b>	temperatura Crítica Inferior de Solubilização
<b>MBAAm</b>	N,N'-metileno-bis-acrilamida
<b>NIPAAm</b>	N-isopropil acrilamida
<b>PAAc</b>	poli(ácido acrílico)
<b>PAAc-MA-a</b>	poli(ácido acrílico) modificado em pH 3,5
<b>PAAc-MA-b</b>	poli(ácido acrílico) modificado em pH 10,5
<b>PAAm</b>	poliacrilamida
<b>PNIPAAm</b>	poli(N-isopropil acrilamida)
<b>PVA</b>	poli(vinil álcool)
<b>PVA-MA-a</b>	poli(álcool vinílico) modificado em pH 3,5
<b>PVA-MA-b</b>	poli(álcool vinílico) modificado em pH 10,5
<b>RMN</b>	ressonância magnética nuclear
<b>SC</b>	sulfato de condroitina
<b>semi-IPN</b>	rede tridimensional semi-interpenetrada
<b>SPS</b>	persulfato de sódio
<b>TEMED</b>	N,N,N',N'-tetrametiletilenodiamina
<b>TGI</b>	trato-gastrintestinal
<b>TMS</b>	tetrametilsilano
<b>TPS</b>	3-(trimetil-silil) propionato de sódio 2,2,3,3-d4

## LISTA DE SÍMBOLOS

$v_A$	velocidade de absorção do soluto, ( $\text{g}\cdot\text{s}^{-1}$ )
$v_L$	velocidade de liberação do soluto ( $\text{g}\cdot\text{s}^{-1}$ )
$I_e$	índice de intumescimento no equilíbrio
$\rho_1$	densidade do agente de intumescimento ( $\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$ )
$\bar{M}_c$	massa molar do polímero entre os retículos ( $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ )
$\bar{M}_n$	massa molar das cadeias de polímeros ( $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ )
$C_0$	concentração inicial de soluto no dispositivo (g de soluto por $\text{cm}^3$ do dispositivo)
$C_{Lt}$	concentração de soluto liberada para o solvente em um tempo $t$ (g de soluto por $\text{cm}^3$ do agente de intumescimento)
$C_S$	concentração inicial de soluto no agente de intumescimento (g de soluto por $\text{cm}^3$ do agente de intumescimento)
$C_{eq}$	concentração de soluto liberada no solvente quando o sistema atinge o estágio de equilíbrio de liberação (g de soluto por $\text{cm}^3$ do agente de intumescimento)
$C_s$	concentração do soluto na solução ( $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ )
$D_{ef}$	coeficiente de difusão efetiva ( $\text{cm}^2\cdot\text{s}^{-1}$ )
$D_g$	coeficiente de difusão do soluto no hidrogel ( $\text{cm}^2\cdot\text{s}^{-1}$ )
$D_s$	coeficiente de difusão do soluto na matriz de hidrogel ( $\text{cm}^2\cdot\text{s}^{-1}$ )
$D_s(C_s)$	coeficiente de difusão dependente da concentração ( $\text{cm}^2\cdot\text{s}^{-1}$ )
$D_0$	coeficiente de difusão do soluto no solvente puro ( $\text{cm}^2\cdot\text{s}^{-1}$ )
$D_{2,1}$	coeficiente de difusão do soluto no solvente puro ( $\text{cm}^2\cdot\text{s}^{-1}$ )
$D_{2,13}$	coeficiente de difusão do soluto na solução polimérica ( $\text{cm}^2\cdot\text{s}^{-1}$ )
$F_A$	fração de fármaco ou soluto absorvido pelo hidrogel em um tempo específico
$F_L$	fração de fármaco ou soluto liberado pelo hidrogel em um tempo específico
$F_{Lt}$	fração de soluto liberada em um tempo $t$
$F_i$	fração de fluido absorvida pelo hidrogel em um tempo $t$
$F_{max}$	fração de soluto liberada quando o sistema atinge o estágio de equilíbrio de liberação
$F_s$	fração inicial de soluto no solvente
$F_0$	fração inicial de soluto no hidrogel
$J_s$	velocidade de transferência da massa do soluto por unidade de área ( $\text{g}\cdot\text{s}^{-1}\cdot\text{cm}^{-2}$ )
$K_d$	constante de degradação denominada de $k_{dr}$ e $k_{dv}$ para degradação radial e vertical, respectivamente
$K_a$ e $K_b$	constantes de dissociação para o ácido e a base
$K_p$	coeficiente de equilíbrio de partição
$K_r$	redução da difusividade fracional dentro do poro
$M_\infty$	massa de soluto liberada do dispositivo no equilíbrio (mg)
$M_t$	massa de soluto liberada do dispositivo no tempo $t$ (mg)
$S_W$	número de intumescimento de interface ( <i>swelling interface number</i> )
$V_{f,1}$	volume livre (ocupado pelo solvente) ( $\text{cm}^3$ )
$V_i$	volume do hidrogel intumescido ( $\text{cm}^3$ )
$V_s$	volume do hidrogel seco ( $\text{cm}^3$ )
$V_1$	volume molar do agente de intumescimento ( $\text{cm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$ )
$a_0$	raio inicial da esfera, cilindro ou meia-espessura do bloco (cm)
$b_0$	espessura do hidrogel (cm)

$k_A$	constante de velocidades de absorção ( $s^{-1}$ )
$k_L$	constante de velocidades de liberação ( $s^{-1}$ )
$k_1 t^m$	contribuição da difusão, F
$k_2 t^{2m}$	contribuição do relaxamento macromolecular, R
$m_e$	massa do hidrogel intumescido no equilíbrio (g)
$m_s$	massa do hidrogel seco (g)
$m_t$	massa de hidrogel intumescido no tempo $t$ (g)
$q_s$	tamanho limitante da malha para impermeabilizar a passagem de soluto por uma área de secção transversal
$r_s$	tamanho do soluto que será liberado
$t^*$	tempo de difusão do soluto a partir da interface vítreo-elástica (s)
$t_{eq}$	tempo necessário para o sistema atingir o estágio de equilíbrio de liberação (s)
$t_{1/2}$	tempo necessário para que a concentração do soluto no solvente atinja 50 % (s)
$\mu_{1,0}$	potencial químico do fluido puro ( $J.mol^{-1}$ )
$\mu_1$	potencial químico do fluido de intumescimento no hidrogel ( $J.mol^{-1}$ )
$\rho_2$	densidade do polímero ( $g.cm^{-3}$ )
$\bar{v}$	volume específico do polímero ( $cm^3$ )
$v_f$	volume livre do polímero ( $cm^3$ )
$v_{2,r}$	fração volumétrica do polímero no estado relaxado
$v_{2,s}$	fração volumétrica de polímero no hidrogel intumescido
$\chi_1$	parâmetro de interação polímero - agente de intumescimento
$\Delta C_T$	variação na concentração de íons móveis dentro do hidrogel ( $mol.L^{-1}$ )
$\Delta G_T$	variação na energia livre total de Gibbs (J)
$\Delta G_e$	variação na energia livre devido à resposta elástica retrátil do hidrogel causada pela mudança em sua configuração da rede 3D (J)
$\Delta G_i$	variação na energia livre causada pela presença dos íons (J)
$\Delta G_m$	variação na energia livre devido à mistura da cadeia polimérica com o agente de intumescimento (J)
$\Delta \mu_e$	variação no potencial químico causada pela força elástica retrátil do hidrogel ( $J.mol^{-1}$ )
$\Delta \mu_m$	variação no potencial químico causada pela mistura da cadeia polimérica com o agente de intumescimento ( $J.mol^{-1}$ )
<b>valor P</b>	probabilidade de hipótese nula ser verdadeira
$B$	um parâmetro característico do polímero
$D$	coeficiente de difusão do soluto ( $cm^2.s^{-1}$ )
$De$	número difusional de Deborah ( <i>diffusional Deborah number</i> )
$H$	grau de hidratação
$Q$	razão volumétrica de intumescimento
$R$	constante dos gases perfeitos ( $8,314 JK^{-1}mol^{-1}$ )
$T$	temperatura Kelvin (K)
$V$	velocidade de interface vítreo elástica ( $cm.s^{-1}$ )
$f$	fator geométrico (bloco, cilindro e esfera)
$k$	constante de proporcionalidade que tem relação com a estrutura e a geometria do hidrogel ( $s^{-n}$ )
$n$	expoente de difusão
$q$	razão mássica de intumescimento
$x$	posição espacial (m, cm, mm)



$\alpha$	atividade de partição
$\delta(t)$	espessura da fase intumescida no tempo $t$ (cm, mm)
$\varepsilon$	representa a porosidade
$\lambda$	tempo de relaxamento macromolecular característico do hidrogel quando sujeito ao intumescimento (s)
$\mu$	força iônica (mol.Kg <sup>-1</sup> )
$\tau$	sinuosidade
$\varphi$	fator de peneiramento – área de secção transversal necessária para impermeabilizar a passagem do soluto (cm <sup>2</sup> ou mm <sup>2</sup> )

## ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1.1 - REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DA REDE DE HIDROGEL ENVOLVENDO LIGAÇÕES DE CADEIAS POLIMÉRICAS POR RETICULAÇÃO QUÍMICA (RETÍCULOS) E POR AGREGAÇÃO MACROMOLECULAR (ZONAS DE JUNÇÕES).....	2
FIGURA 1.2 - VARIAÇÃO NO VALOR DO ÍNDICE DE EQUILÍBRIO DE INTUMESCIMENTO ( $I_e$ ) DE HIDROGÉIS IÔNICOS EM FUNÇÃO DO PH (ADAPTADO DE LIN E MATTERS, 2006).....	12
FIGURA 1.3 - ESQUEMA DAS FASES NO HIDROGEL DURANTE O PROCESSO DE INTUMESCIMENTO. A REGIÃO SECA É DENOMINADA DE FASE VÍTREA, A REGIÃO INTUMESCIDA DE FASE ELÁSTICA. ENTRE AS FASES ENCONTRA-SE A INTERFACE VÍTREO-ELÁSTICA. ....	22
FIGURA 2.1 - MODOS DE REAÇÃO DA MOLÉCULA DE METACRILATO DE GLICIDILA.....	37
FIGURA 2.2 – ESQUEMA DOS POSSÍVEIS MODOS DE REAÇÃO DA MOLÉCULA DE GMA.....	42
FIGURA 2.3 - ESPECTROS DE RMN DE $H^1$ (300,059 MHz, $D_2O$ , TPS) DO PAAc E PAAc-MA-A, REAÇÃO EM pH 3,5. ....	43
FIGURA 2.4 – EXPANSÕES DOS ESPECTROS DE RMN DE $H^1$ DO PAAc E DO PAAc-MA-A, NA REGIÃO DE $\delta$ 5-3 ppm.....	44
FIGURA 2.5 - ESPECTROS DE RMN DE $^{13}C$ (75,457 MHz, $D_2O$ , TPS) DO PAAc E PAAc-MA-A, REAÇÃO EM pH 3,5. ....	45
FIGURA 2.6 - ESQUEMA DA REAÇÃO DO GMA COM PAAc EM pH 3,5. MODOS DE ACOPLAMENTO DA MOLÉCULA DE GMA A AO POLÍMERO DO PAAc VIA ABERTURA DE ANEL EPÓXIDO. ....	46
FIGURA 2.7 - ESQUEMA DA HIDRÓLISE DO GMA E IONIZAÇÃO DO PAAc. O AUMENTO DO pH FAVORECE A FORMAÇÃO DOS NUCLEÓFILOS, DP-ACMET, DP-GDOL E DP-PAAc.....	47
FIGURA 2.8 - ESPECTROS DE RMN DE $H^1$ (300,059 MHz, $D_2O$ , TPS) DO PVA E DO PVA-MA-A, REAÇÃO EM pH 3,5. ....	49
FIGURA 2.9 - ESPECTROS DE RMN DE $C^{13}$ (75,457 MHz, $D_2O$ , TPS) DO PVA E DO PVA-MA-A, REAÇÃO EM pH 3,5. ....	50
FIGURA 2.10 - ESQUEMA DA REAÇÃO DO GMA COM PVA EM PH 3,5. O GMA PROTONADO (P-GMA) REAGEM COM GRUPOS HIDROXILAS DO PVA VIA ABERTURA DE ANEL EPÓXIDO PRODUZINDO 3-METACRILÓILA-1-GLICERILA VINIL ÉTER E 3-METACRILÓILA-2-GLICERILA VINIL ÉTER.....	51
FIGURA 2.11 - ESPECTROS DE RMN DE $H^1$ (300,059 MHz, $D_2O$ , TPS) DO PVA E DO PVA-MA-B, REAÇÃO EM pH 10,5. ....	52
FIGURA 2.12 - ESPECTROS DE RMN DE $^{13}C$ (75,457 MHz, $D_2O$ , TPS) DO PVA E DO PVA-MA-B, REAÇÃO EM pH 10,5. ....	53
FIGURA 2.13 - ESQUEMA DA REAÇÃO DO GMA E PVA EM SOLUÇÃO AQUOSA pH 10,5.....	54
FIGURA 3.1 - ESPECTROS DE FTIR DO GMA, GA E GAm.....	65
FIGURA 3.2 - OS ESPECTROS DE RMN DE $H^1$ DA GA E GAm FORAM REALIZADOS EM $D_2O$ . (HIDROGÊNIOS VINÍLICOS: $\delta$ 6,20 E 5,79 ppm; HIDROGÊNIOS METÍLICOS: $\delta$ 1,96 ppm; HIDROGÊNIO REFERENTE AO ESPAÇADOR GLICERILA: $\delta$ 3,32 ppm). O ESPECTRO DE RMN DE $H^1$ DO GMA FOI REALIZADO EM $CDCl_3$ .....	66
FIGURA 3.3 - OS ESPECTROS DE RMN DE $C^{13}$ DA GA E GAm FORAM REALIZADOS EM $D_2O$ . (CARBONO CARBÓNICO: $\delta$ 172,07 ppm; CARBONOS VINÍLICOS: $\delta$ 138,56 E 130,41 ppm; CARBONOS METÍLICOS: $\delta$ 20,05 PPM; ; CARBONO REFERENTE AO ESPAÇADOR GLICERILA: $\delta$ 3,32 PPM). O ESPECTRO DE RMN DE $C^{13}$ DO GMA FOI REALIZADO EM $CDCl_3$ .....	67
FIGURA 3.4 - DISSOCIAÇÕES DO SPS COM A TEMPERATURA GERAM RADICAIS LIVRES QUE ATACAM OS GRUPAMENTOS VINÍLICOS. OS RADICAIS VINÍLICOS GERADOS NA GAm, AcMet E DMAAm REAGEM ENTRE SI PRODUZINDO OS HIDROGÉIS.....	68
FIGURA 3.5 - ESPECTROS DE FTIR DA GA, GAm, H-GAm(100), H-GAm(75-15-10) E H-GAm(60-30-10). ....	79
FIGURA 3.6 - FOTO DOS HIDROGÉIS H-GAm(100) SECO E INTUMESCIDO EM $H_2O$ . A ESCALA É DADA EM CENTRÍMETRO. ....	79
FIGURA 3.7 - HIDROGÉIS DE H-GAm(75-15-10) SECO E INTUMESCIDO EM $H_2O$ . A ADIÇÃO DE DMAAm E AcMet POSSIBILITA O DESENVOLVIMENTO DE HIDROGÉIS COM MELHORES PROPRIEDADES MECÂNICAS. A ESCALA É DADA EM CENTRÍMETRO. ....	70
FIGURA 3.8 - HIDROGÉIS DE H-GAm(60-30-10) SECO E INTUMESCIDO EM $H_2O$ . A ESCALA É DADA EM CENTRÍMETRO. ....	79
FIGURA 3.9 - GRÁFICO DA SUPERFÍCIE DE RESPOSTA DOS VALORES DE $I_{em}$ DOS HIDROGÉIS DE H-GAm(75-15-10) EM FUNÇÃO DOS VALORES DE pH E $\mu$ . $R^2 = 0,9950$ E $R^2_{adj} = 0,9909$ .....	79

FIGURA 3.10 - GRÁFICO DA SUPERFÍCIE DE RESPOSTA DOS VALORES DE $I_{em}$ DOS HIDROGÉIS DE H-GAm(60-30-10) EM FUNÇÃO DOS VALORES DE PH E $\mu$ . $R^2 = 0,9971$ E $R^2_{adj} = 0,9948$ . .....	79
FIGURA 4.1 - ESQUEMA ESTRUTURAL DA REDE DE HIDROGEL TIPO SEMI-IPN. NESTE CASO O HIDROGEL É CONSTITUÍDO DE PAAm RETICULADA CONTENDO O POLÍMERO PNIPAAm.....	79
FIGURA 4.2 - DESENHO ESQUEMÁTICO DA LIBERAÇÃO DE SOLUTO A PARTIR DO HIDROGEL NOS ESTÁGIOS INICIAL, INTERMEDIÁRIO E DE EQUILÍBRIO. QUANDO O ESTÁGIO DE EQUILÍBRIO É ATINGIDO ( $t \geq t_{eq}$ ) AS VELOCIDADES DE LIBERAÇÃO E ABSORÇÃO DE SOLUTO TORNAM-SE IGUAIS. ....	84
FIGURA 4.3 - FRAÇÃO DE SOLUTO (AA) LIBERADO EM FUNÇÃO DO TEMPO, A PARTIR DO HIDROGEL SEMI-IPN (2,5-1-2,5) A 25 °C.....	85
FIGURA 4.4 –PERFIL DE LIBERAÇÃO DO AA A PARTIR DE HIDROGÉIS (2,5-1-2,5) NAS TEMPERATURAS DE 25 E 37 °C . PODE SER OBSERVADO O EFEITO DA TEMPERATURA NA VELOCIDADE DE LIBERAÇÃO E NO VALOR DA FRAÇÃO MÁXIMA DE AA LIBERADO, $F_{max}$ . ....	87
FIGURA 4.5 - PERFIL DE LIBERAÇÃO DA VITAMINA B <sub>12</sub> A PARTIR DE HIDROGÉIS (2,5-1-2,5) NAS TEMPERATURAS DE 25 E 37 °C. PODE SER OBSERVADO O EFEITO DA TEMPERATURA NA VELOCIDADE DE LIBERAÇÃO E NO VALOR DA FRAÇÃO MÁXIMA DE VITAMINA B <sub>12</sub> LIBERADA, $F_{max}$ .....	85
FIGURA 4.6 - FRAÇÃO DE SOLUTO (AA) LIBERADO EM FUNÇÃO DO TEMPO, A PARTIR DO HIDROGEL SEMI-IPN (2,5-1-2,5) A 25 °C.....	85
FIGURA 4.7 - PERFIL DE LIBERAÇÃO DA VITAMINA B <sub>12</sub> A PARTIR DOS HIDROGÉIS (2,5-1-1,3) E (2,5-1-2,5). PODE SER OBSERVADO O EFEITO DO CONTEÚDO DE PNIPAAm NA VELOCIDADE DE LIBERAÇÃO E NO VALOR DA FRAÇÃO MÁXIMA DE VITAMINA B <sub>12</sub> LIBERADA, $F_{max}$ .....	90
FIGURA 4.8 - DADOS EXPERIMENTAIS DA LIBERAÇÃO DE VITAMINA B <sub>12</sub> EM FUNÇÃO DO TEMPO A PARTIR DOS HIDROGÉIS (2,5-1-1,3) E (2,5-1-2,5) A 25 E 37 °C, PLOTADO DE ACORDO COM A EQUAÇÃO 4.6 (CINÉTICA REVERSÍVEL DE PRIMEIRA ORDEM). OS VALORES DE $R^2$ OBTIDOS A PARTIR DAS ANÁLISES DA REGRESSÃO LINEAR FORAM MAIORES QUE 0,98.....	93
FIGURA 4.9 - DADOS EXPERIMENTAIS DA LIBERAÇÃO DE VITAMINA B <sub>12</sub> EM FUNÇÃO DO TEMPO A PARTIR DOS HIDROGÉIS (2,5-1-1,3) E (2,5-1-2,5) A 25 E A 37 °C, PLOTADO DE ACORDO COM A EQUAÇÃO 4.10 (CINÉTICA REVERSÍVEL DE SEGUNDA ORDEM). OS VALORES DE $R^2$ OBTIDOS A PARTIR DAS ANÁLISES DA REGRESSÃO LINEAR FORAM MAIORES QUE 0,98.....	94
FIGURA 4.10 - – CURVAS DE $F_L$ EM FUNÇÃO DO TEMPO PARA VITAMINA B <sub>12</sub> A PARTIR DE HIDROGÉIS (2,5-1-2,5) A 37°C. A LINHA CONTÍNUA É REFERENTE À CINÉTICA REVERSÍVEL DE PRIMEIRA ORDEM (EQUAÇÃO 4.7). A LINHA PONTILHADA É REFERENTE À CINÉTICA REVERSÍVEL DE SEGUNDA ORDEM (EQUAÇÃO 4.11). OS QUADRADOS ABERTOS SÃO OS RESULTADOS EXPERIMENTAIS DE LIBERAÇÃO.....	96
FIGURA 4.11 - CURVAS DE $F_L$ EM FUNÇÃO DO TEMPO PARA AA A PARTIR DE HIDROGÉIS (2,5-1-2,5) A 37°. A LINHA CONTÍNUA É REFERENTE À CINÉTICA REVERSÍVEL DE PRIMEIRA ORDEM (EQUAÇÃO 4.7). A LINHA PONTILHADA É REFERENTE À CINÉTICA REVERSÍVEL DE SEGUNDA ORDEM (EQUAÇÃO 4.11). OS QUADRADOS ABERTOS SÃO OS RESULTADOS EXPERIMENTAIS DE LIBERAÇÃO.....	96
FIGURA 4.12 - CURVAS DE $F_L$ EM FUNÇÃO DO TEMPO PARA AM A PARTIR DE HIDROGÉIS (2,5-1-2,5) A 37°C. A LINHA CONTÍNUA É REFERENTE À CINÉTICA REVERSÍVEL DE PRIMEIRA ORDEM (EQUAÇÃO 4.7). A LINHA PONTILHADA É REFERENTE À CINÉTICA REVERSÍVEL DE SEGUNDA ORDEM (EQUAÇÃO 4.11). OS QUADRADOS ABERTOS SÃO OS RESULTADOS EXPERIMENTAIS DE LIBERAÇÃO.....	97
FIGURA 4.13 - CURVA DE A COMO UMA FUNÇÃO DE $F_{max}$ PLOTADO DE ACORDO COM A EQUAÇÃO 4.1.....	98
FIGURA 5.1 - FRAÇÃO DE SOLUTO (AA) LIBERADO EM FUNÇÃO DO TEMPO, A PARTIR DO HIDROGEL SEMI-IPN (2,5-1-2,5) A 25 °C.....	103
FIGURA 5.2 – CURVA DE ABS vs. CONCENTRAÇÃO (mg/mL) PARA O DFK EM FSI A 37 °C. ....	105
FIGURA 5.3 - ESQUEMA DA ESTRUTURA QUÍMICA DO DFK. EM BAIXOS VALORES DE pH OCORRE A PREDOMINÂNCIA DO DFK NA FORMA NÃO-IONIZADA.....	106
FIGURA 5.4 - FOTOS DO HIDROGEL H-GAm(75-15-10) EM DIFERENTES TEMPO LIBERAÇÃO. EM 43 h DE LIBERAÇÃO PODE-SE VERIFICAR MELHOR A EXISTÊNCIA DA FASE VÍTREA E DA FASE ELÁSTICA INTUMESCIDA.....	106
FIGURA 5.5 - CONCENTRAÇÕES DE DFK NO FSI vs. TEMPO PARA OS HIDROGÉIS H-GAm(60-30-10) E H-GAm(75-15-10) A 37 °C.....	107
FIGURA 5.6 - FRAÇÕES LIBERADAS $F_L$ DE DFK A PARTIR DOS HIDROGÉIS H-GAm(60-30-10) E H-GAm(75-15-10) EM FUNÇÃO DO TEMPO NA TEMPERATURA DE 37 °C. O TERMO $F_{max}$ REPRESENTA A FRAÇÃO MÁXIMA DE DFK LIBERADA E O TERMO A É ATIVIDADE DE PARTIÇÃO DO DFK QUE OCORRE ENTRE AS FASES HIDROGEL E FSI.....	108

FIGURA 5.7 - DADOS EXPERIMENTAIS DA LIBERAÇÃO DO DFK vs. TEMPO PARA OS HIDROGÉIS H-GAm(60-30-10) E H-GAm(75-15-10) A 37°C. OS GRÁFICOS FORAM PLOTADOS DE ACORDO COM A EQUAÇÃO 4.10 (CINÉTICA REVERSÍVEL DE 2ª ORDEM). O COEFICIENTE ANGULAR DE CADA CURVA É A  $k_L$ . OS VALORES DE  $R^2$  FORAM OBTIDOS DAS ANÁLISES DA REGRESSÃO LINEAR FEITA A PARTIR DOS RESULTADOS EXPERIMENTAIS DE CADA HIDROGÉIS ..... 108

FIGURA 5.8 - CURVAS DA  $F_L$  DO DFK vs. TEMPO A PARTIR DOS HIDROGÉIS H-GAm(60-30-10) E H-GAm(75-15-10) A 37°C. AS LINHAS CONTÍNUAS CORRESPONDEM À CURVA DE LIBERAÇÃO REFERENTE À CINÉTICA REVERSÍVEL DE SEGUNDA ORDEM (EQUAÇÃO 4.11). OS QUADRADOS E CÍRCULOS SÃO OS RESULTADOS EXPERIMENTAIS DE LIBERAÇÃO DO DFK..... 109

## ÍNDICE DE TABELAS

TABELA 1.1 - PROPRIEDADES E VARIÁVEIS IMPORTANTES LEVADAS EM CONSIDERAÇÃO DURANTE O DESENVOLVIMENTO DE HIDROGEL PARA USO COMO SISTEMAS DE LIBERAÇÃO (ADAPTADO DE LIN E MATTERS, 2006).....	15
TABELA 1.2 - DIFERENTES FORMAS DO COEFICIENTE $D$ , ORIUNDO DAS LEIS DE FICK E EMPREGADO EM MODELOS PARA DESCREVER O PERFIL DE LIBERAÇÃO DO SOLUTO A PARTIR DOS HIDROGÉIS (ADAPTADO DE PEPPAS ET AL., 2000) .....	20
TABELA 1.3 - VALORES DO EXPOENTE DIFUSIONAL $n$ PARA HIDROGÉIS DE DIFERENTES FORMAS GEOMÉTRICAS.....	24
TABELA 1.4 - RELAÇÃO ENTRE O MECANISMO CONTROLADOR DA LIBERAÇÃO COM OS PARÂMETROS $n$ , $D_e$ E $S_w$ .....	27
TABELA 3.1 - OS FATORES E OS NÍVEIS SELECIONADOS, PARA O PROJETO FATORIAL $2^2$ COMPLETO, TIPO ESTRELA E COM PONTO CENTRAL (C).....	63
TABELA 3.2 - PLANEJAMENTO FATORIAL $2^2$ COMPLETO, TIPO ESTRELA E COM PONTO CENTRAL (C). SERÁ ANALISADO A CONTRIBUIÇÃO DOS FATORES ( $pH$ E $\mu$ ) AOS VALORES DE $I_{em}$ DOS HIDROGÉIS.....	63
TABELA 3.3 - OS VALORES DO EXPOENTE $n$ E OS MECANISMOS DE INTUMESCIMENTO PARA MATRIZES POLIMÉRICAS DE DIFERENTES FORMAS GEOMÉTRICAS.....	64
TABELA 3.4 - VALORES DO $I_{em}$ DOS HIDROGÉIS DE H-GAm(75-15-10) E H-GAm(60-30-10) EM FUNÇÃO DE $pH$ E $\mu$ DO PLANEJAMENTO FATORIAL $2^2$ COMPLETO TIPO ESTRELA E COM PONTO CENTRAL (C).....	71
TABELA 3.5 - DADOS DE ANOVA PARA O AJUSTE DO MODELO QUADRÁTICO AOS DADOS DE $I_{em}$ DOS HIDROGÉIS H-GAm(75-15-10) DO PLANEJAMENTO FATORIAL $2^2$ COMPLETO TIPO ESTRELA E COM PONTO CENTRAL.....	79
TABELA 3.6 - DADOS DE ANOVA PARA AO AJUSTE DO MODELO QUADRÁTICO AOS DADOS DE $I_{em}$ DOS HIDROGÉIS H-GAm(60-30-10) DO PLANEJAMENTO FATORIAL $2^2$ COMPLETO TIPO ESTRELA E COM PONTO CENTRAL.....	79
TABELA 3.7 - SUMÁRIO DO PLANEJAMENTO FATORIAL $2^2$ TIPO ESTRELA COM PONTO CENTRAL (C). DEPENDÊNCIA DOS VALORES DO PARÂMETRO $n$ EM FUNÇÃO DO $pH$ E $\mu$ .....	79
TABELA 4.1 - MASSA MOLECULAR E FORMULA MOLECULAR DO AA, AM E DA VITAMINA $B_{12}$ .....	79
TABELA 4.2 - VALORES DE $R^2$ OBTIDOS A PARTIR DAS AVALIAÇÕES DAS REGRESSÕES LINEARES DA EQUAÇÃO 4.7 (CINÉTICA DE REVERSÍVEL DE 1ª ORDEM) E DA EQUAÇÃO 4.11 (CINÉTICA DE REVERSÍVEL DE 2ª ORDEM). .....	95
TABELA 4.3 – VALORES DE $F_{max}$ , $A$ , $K_L$ , E $t_{1/2}$ PARA AA, AM E VITAMINA $B_{12}$ LIBERADO A PARTIR DOS HIDROGÉIS DE PAAM-PNIPAAM. OS VALORES $K_L$ , E $t_{1/2}$ SÃO CORRESPONDENTES A CINÉTICA REVERSÍVEL DE 2ª ORDEM.....	99
TABELA 5.1 – FORMULAÇÕES DOS HIDROGÉIS H-GAm(75-15-10) E H-GAm(60-30-10) CONTENDO DFK.....	104
TABELA 5.2 - VALORES DA $F_{max}$ , $A$ , $k_L$ E DO $t_{1/2}$ PARA A LIBERAÇÃO DE DFK A PARTIR DOS HIDROGÉIS H-GAm(75-15-10) E H-GAm(60-30-10) A 37°C.....	104
TABELA 5.3 – VALORES MÉDIOS DO $pH$ E DO TEMPO DE TRÂNSITO DOS ALIMENTOS EM CADA REGIÃO DO TGI (ADAPTADO DE: VERVOORT, 1998; REDDY ET AL., 1999).....	104

## RESUMO

O desenvolvimento de hidrogéis à base de polissacarídeos surgiu como alternativa para aplicações voltadas ao desenvolvimento de sistemas de liberação modificada de fármaco, pois freqüentemente os polissacarídeos são atóxicos e biodegradáveis. Nesta pesquisa, foi utilizada a goma arábica (GA) para desenvolvimento das matrizes de hidrogéis. A GA, na sua forma natural, não forma hidrogel, mas se quimicamente modificada, por exemplo, com metacrilato de glicidila (GMA), pode ser reticulada e formar hidrogel. A reação de modificação consiste no acoplamento total ou parcial de moléculas de GMA à estrutura da GA. Nesta tese, os possíveis modos de acoplamento do GMA foram estudados por meio de reações do GMA com o poli(ácido acrílico) (PAAc) e com poli(álcool vinílico) (PVA) em soluções aquosas com diferentes pHs cujos produtos foram analisados por RMN ( $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ ) e FTIR. Foi possível verificar que os modos de acoplamento do GMA nos grupos alcoóis do PVA e nos grupos ácidos do PAAc são dependentes do pH da solução e que ocorrem, preferencialmente, via abertura de anel epóxido do GMA. Ainda, foram desenvolvidas três formulações de hidrogéis à base de GA modificada (GAm). Na formulação em que os hidrogéis são constituídos somente de GAm não se obteve boas propriedades mecânicas pois o material não resistiu às etapas de secagem e purificação. Nas outras duas formulações os hidrogéis são constituídos de GAm reticulada em solução aquosa contendo quantidades específicas de monômeros de N,N-dimetil-acrilamida (DMAAm) e de ácido metacrílico (AcMet). Estes hidrogéis possuem boas propriedades mecânicas e foram caracterizados por meio de FTIR e por medidas de intumescimento. Ao serem imersos em soluções aquosas de diferentes valores de pH e força iônica, os hidrogéis apresentaram variações no valor do índice de intumescimento no equilíbrio. Assim, foram classificados como hidrogéis inteligentes e por isso foi investigado o potencial de uso desses hidrogéis como dispositivos orais para liberação modificada de fármaco. Para isto, foi desenvolvido nesta tese um modelo cinético de liberação de soluto a partir de hidrogéis. Neste modelo a liberação do fármaco-soluto é dependente das propriedades de partição e difusão do fármaco-soluto entre as fases hidrogel-agente de intumescimento. O modelo prediz completamente o perfil de liberação de soluto, independente da forma geométrica do hidrogel. A avaliação do potencial de uso desses hidrogéis como dispositivos orais para liberação de diclofenaco de potássio, feita com base nos valores dos parâmetros fornecidos pelo modelo (constante de velocidade de liberação,  $k_L$ , e tempo de meia vida de liberação,  $t_{1/2}$ ), demonstraram que os hidrogéis de GAm reticulados na presença dos monômeros dimetil-acrilamida (DMAAm) e ácido metacrílico (AcMet) apresentaram potenciais de uso como dispositivos oral para liberação modificada de fármaco.

**Palavras-chave:** Hidrogéis; goma arábica; sistema de liberação; liberação controlada de fármaco; partição; diclofenaco de potássio; intumescimento; metacrilato de glicidila.

## ABSTRACT

### USE OF CHEMICALLY MODIFIED ARABIC GUM IN DEVELOPMENT OF HYDROGELS TO BE APPLIED AS DEVICES FOR MODIFIED DRUG RELEASE

Development of polysaccharide-based hydrogels emerges as alternative for applications on modified drug release because the polysaccharides are often biodegradable and non-toxic. In this research, the Arabic gum (AG) was used for obtaining hydrogels matrices. Raw AG is not able to form hydrogel but if chemically modified by reaction with glycidyl methacrylate (GMA), for instance, it can form hydrogel just by cross-link of vinyl groups. Such reaction consists in partial or total insertion molecules of GMA to the AG structure. In this study, the different coupling of that reaction were accomplished through the reaction of GMA with poly(acrylic acid) (PAAc) or poly(vinyl alcohol) (PVA) in different pHs aqueous solutions and the respective products were characterized by use of NMR ( $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$ ) and FTIR techniques. It was find that the different pathways for coupling of GMA to hydroxyl groups of PVA and carboxyl groups of PAAc are dependent of the pH of the solution and that they occur, at most, through GMA epoxy-ring opening. In addition, three formulations of hydrogels based on modified Arabic gum (AGm) were developed. The hydrogels from first one are constituted exclusively by cross-linked AGm and do not have good mechanical properties because they easily broken during the drying and purification stages. The hydrogels from the other two formulations are constituted by AGm and desired amounts of N,N-dimethyl acrylamide (DMAAm) and methacrylic acid (AcMet) monomers copolymerized/cross-linked in aqueous solution. These hydrogels presented good mechanical properties and were characterized through FTIR spectroscopy and by the swelling measurements done in different pHs and ionic strength. The equilibrium-swelling index of AGm-co-DMAAm-AcMet hydrogels depends of pH and ionic strength conditions, so they were classified as stimuli-responsive hydrogels. The potential of uses of those smart hydrogels as oral devices for modified release of drugs was studied. For this, a kinetic model of solute release was elaborated whose results served as parameters for evaluation of such application. In that model the solute release is dependent of the diffusion properties and its partition on solution-hydrogel phases. The model predicts the whole profile of solute release no important the geometric form of hydrogel. The potential uses of these smart hydrogels as oral devices for potassium diclofenac release was evaluated based in the parameters from the mathematical model, like release rate constant,  $k_R$ , and half life time for releasing,  $t_{1/2}$ . These results demonstrated that the hydrogels of AGm cross-linked in the presence of the DMAAm and acid MetAc monomers presented potentials to be used as oral devices for modified release of drugs.

**Keywords:** Hydrogels; Arabic gum; release system; controlled release of drugs; partition; potassium diclofenaco; swelling; glycidyl methacrylate.

## CAPÍTULO 1

### INTRODUÇÃO GERAL SOBRE OS HIDROGÉIS E SUAS APLICAÇÕES COMO SISTEMAS DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACO

#### 1.1. HIDROGÉIS

##### 1.1.1. DEFINIÇÃO DE HIDROGEL

Hidrogéis são **redes de polímeros hidrofílicos, química ou fisicamente reticuladas**, capazes de absorver grande quantidade de água e/ou fluídos biológicos sem perder sua **forma tridimensional (3D)**. O **intumescimento** dos hidrogéis em água ocorre porque eles são termodinamicamente compatíveis com este fluído (PEPPAS et al., 2000; HOFFMAN, 2002). A absorção de água pelos hidrogéis em relação ao seu peso seco pode variar desde 20 % até valores superiores a 100.000 %. À medida que os hidrogéis intumescem, moléculas de diferentes tamanhos podem difundir através de sua estrutura 3D. A existência da difusão de fluídos e solutos a partir destas matrizes poliméricas permite que hidrogéis secos ou intumescidos sejam utilizados como sistema de liberação modificada de fármacos. Além disso, eles são fisicamente parecidos com os tecidos vivos, devido ao seu alto conteúdo de água, consistência macia e elástica (GUPTA et al., 2002). Esta similaridade com os tecidos corporais tornam os hidrogéis mais **biocompatíveis** que as outras classes de biomateriais; isto justifica suas inúmeras aplicações no campo biomédico-farmacêutico (LIN et al., 2006).



### 1.1.2. A FORMAÇÃO, CLASSIFICAÇÃO E COMPOSIÇÃO

Embora hidrogéis e géis possam ser semelhantes quimicamente, eles diferem fisicamente. Géis são considerados sistemas semi-sólidos pois contêm sólidos dispersos em determinada quantidade de líquido, assim, possuem maior caráter sólido do que líquido (AMIDON et al., 2000). Ao contrário dos hidrogéis, os géis não possuem forma física definida e apresentam maior escoamento (GUPTA et al., 2002).

A formação de hidrogel envolve associação de segmentos de polímeros em solução, cujo resultado é a formação de uma rede polimérica 3D, contendo solvente em seus interstícios (OSADA e KHOKHLOV, 2002). Esta rede 3D é constituída de cadeias macromoléculas, ligadas por reticulação química ou agregação polimérica aleatória, nas chamadas zonas de junções (Figura 1.1).

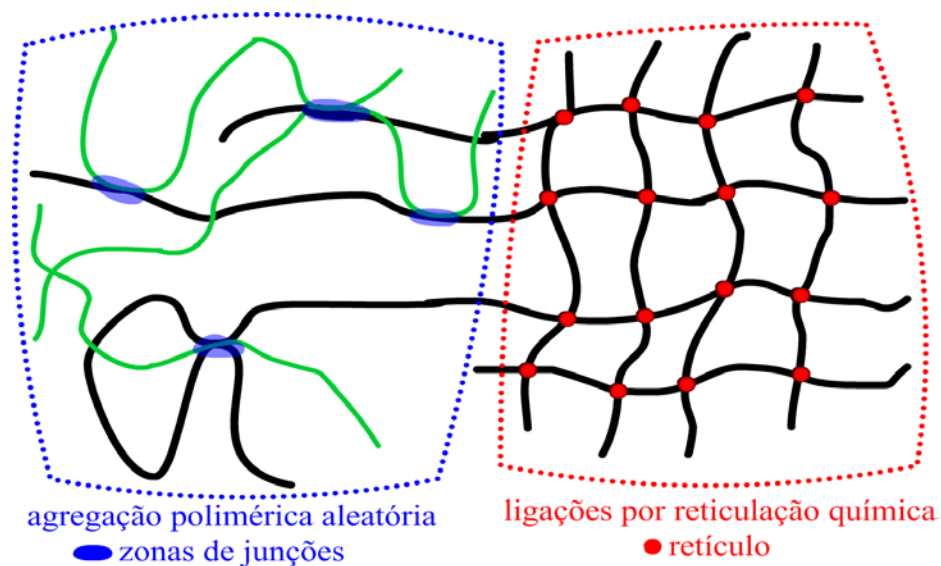


Figura .1 - Representação esquemática da rede de hidrogel envolvendo ligações de cadeias poliméricas por reticulação química (retículos) e por agregação macromolecular (zonas de junções).

Os hidrogéis geralmente são classificados como neutros ou iônicos, dependendo da natureza dos grupos químicos ( $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-SO_3H$ ) presentes na sua estrutura (PEPPAS et al., 2000). Podem ser formados por homopolímeros ou copolímeros, e sua estrutura física pode ser amorfa, semicristalina, supermolecular ou agrupamentos

hidrocoloidais. Os polímeros utilizados na síntese de hidrogéis podem ser de origem natural (p. ex., ágar, ácido hialurônico, etc.), semi-sintética (polímeros naturais modificados, p. ex., dextrana ou galactomanana reticuladas) ou sintética (p. ex., poliacrilamida, etc.). Também são usadas misturas destes constituintes de diferentes origens (VAN DIJK-WOLTHIUS et al., 1995, 1997; VERVOORT et al., 1998, 1998a, 1998b; HOFMANN et al., 2002; CAVALCANTI et al., 2002; REIS et al., 2003, 2006). Quanto ao tipo de rede polimérica, os hidrogéis podem ser divididos em duas classes: hidrogéis químicos e hidrogéis físicos (OSADA e KHOKHLOV, 2002).

Os hidrogéis químicos podem ser formados por meio de:

- reticulação química de polímeros de alta massa molar;
- polimerização de oligômeros multifuncionais;
- reações de monômeros (p. ex., acrilamida, ácido acrílico, ácido metacrílico, etc.) na presença de agentes de reticulação (p.ex., trietilamina, dietilenoglicol diacrilato, etc.).

Se imersos em um solvente termodinamicamente compatível, o hidrogel químico intumescce; suas cadeias poliméricas sofrem relaxamento macromolecular variando sua elasticidade (AMIDON et al., 2000; PEPPAS et al., 2000).

Os hidrogéis físicos são análogos aos químicos, mas diferem destes por não possuírem reticulação permanente. Desta forma, possuem tendência em variar sua forma física em função do tempo e ainda podem dissolver-se em condições específicas. Os hidrogéis físicos podem ser formados por entrelaçamentos moleculares ou por forças físicas secundárias do tipo: eletrostática, dipolo-dipolo, ligação de hidrogênio e por forças hidrofóbicas (OSADA e KHOKHLOV, 2002). Os hidrogéis constituídos por retículos físicos não são homogêneos. Além do entrelaçamento molecular causado pelas interações hidrofóbicas,

hidrofílicas e iônicas, eles possuem terminações de cadeias e laços de cadeias livres, acarretando defeitos estruturais (HOFFMAN, 2002). Quando polieletrólitos são misturados com íons multivalentes de cargas opostas eles formam hidrogéis físicos chamados de hidrogéis ionotrópicos (GUPTA et al., 2002). Se polieletrólitos de cargas opostas forem misturados, eles podem precipitar ou gelificar dependendo do pH, da força iônica e das suas concentrações na solução. Os sistemas íons-reticulados são conhecidos como complexos coacervatos, complexos poli-iônicos ou complexos de polieletrólitos. As interações físicas nesses hidrogéis podem ser revertidas ou desfeitas por mudanças nas condições do meio, tais como força iônica, pH, temperatura, aplicação de tensão (stress) ou ainda pela adição de solutos específicos que competem com os polímeros ligantes pelos sítios de ligação (OSADA e KHOKHLOV, 2002).

### 1.1.3. PROPRIEDADES DOS HIDROGÉIS

#### 1.1.3.1. O intumescimento dos hidrogéis

Quando um hidrogel seco é imerso em água, as primeiras moléculas de água que entram na rede 3D hidratam os grupos polares mais hidrofílicos (água de ligação primária). Essa primeira hidratação dá início ao intumescimento do hidrogel e expõe os grupos hidrofóbicos que interagem fracamente com as moléculas de água (água de ligação secundária ou água ligada hidrofobicamente). A junção das águas de ligação primária e secundária é chamada de água de ligação total. Depois que todos os sítios hidrofílicos e hidrofóbicos interagirem com a água de ligação, uma quantidade adicional de água é difundida para dentro do hidrogel e esta é chamada de água livre. Tal difusão é devido à

força osmótica gerada pela rede polimérica. A água livre ocupa todos os espaços existentes entre as cadeias poliméricas (HOFFMAN, 2002; GUPTA et al., 2002).

A força osmótica que causa o intumescimento é contrabalaneada por forças elásticas retrativas que tem relação com o número de retículos químicos e físicos presentes no hidrogel (PEPPAS et al., 2000; LIN e MATTERS, 2006). Em síntese, toda a água do hidrogel compreende em água livre e ligada. Existem vários métodos para estimar as frações de água livre e ligada ao hidrogel. Os mais utilizados são ressonância magnética nuclear (RMN) e calorimetria diferencial de varredura (DSC) (HOFFMAN, 2002).

A caracterização da capacidade de absorção do fluído, ou agente de intumescimento, pelo hidrogel é a primeira etapa para a compreensão de sua estrutura. A fração volumétrica de polímero no hidrogel intumescido,  $v_{2,s}$ , descreve a quantidade de agente de intumescimento na rede 3D. Seu valor é determinado pela razão entre o volume do hidrogel seco ( $V_s$ ) e o volume do hidrogel intumescido ( $V_i$ ). Ela também é definida como o recíproco da razão volumétrica de intumescimento ( $Q$ ) que é definida através das densidades do agente de intumescimento ( $\rho_1$ ) e do polímero ( $\rho_2$ ) e da razão mássica de intumescimento ( $q$ ) (LIN e MATTERS, 2006).

$$v_{2,s} = \frac{V_s}{V_i} = Q^{-1} = \frac{1/\rho_2}{q/\rho_1 + 1/\rho_2} \quad (1.1)$$

#### 1.1.3.1.1. O intumescimento de hidrogéis neutros

No início do intumescimento, a força osmótica supera a elástica retrativa e o hidrogel expande. Quando o intumescimento atinge o estágio de equilíbrio, denominado equilíbrio de intumescimento, as duas forças encontram-se contrabalaneadas e o hidrogel não

hidrata mais (PEPPAS et al., 2000; LIN e MATTERS, 2006; YUI, et al., 2004). A equação termodinâmica que relaciona esse equilíbrio para hidrogéis neutros é:

$$\Delta G_T = \Delta G_m + \Delta G_e \quad (1.2)$$

onde  $\Delta G_T$  é a variação na energia livre total de Gibbs,  $\Delta G_m$  é a variação na energia livre devido à mistura da cadeia polimérica com o agente de intumescimento (representa a compatibilidade termodinâmica entre o hidrogel e o fluido de intumescimento) e  $\Delta G_e$  é a variação na energia livre devido à resposta elástica retrátil do hidrogel causada pela mudança em sua configuração da rede 3D.

Considerando constantes a pressão e a temperatura do sistema e diferenciando a Equação 1.2 em função do número de moléculas de fluido, a Equação 1.3 é obtida:

$$\mu_1 - \mu_{1,o} = \Delta\mu_m + \Delta\mu_e \quad (1.3)$$

Aqui,  $\mu_1$  é o potencial químico do fluido de intumescimento no hidrogel e  $\mu_{1,o}$  é o potencial químico do fluido puro. O termo  $\Delta\mu_m$  representa a variação no potencial químico causada pela mistura da cadeia polimérica com o agente de intumescimento e  $\Delta\mu_e$  representa a variação no potencial químico causada pela força elástica retrátil do hidrogel. Na condição de equilíbrio, o potencial químico do fluido de intumescimento dentro e fora do hidrogel devem ser iguais. Isto significa que a contribuição elástica para o potencial químico é contrabalanceada pela de mistura. Deste modo a Equação 1.3 fica:

$$0 = \Delta\mu_m + \Delta\mu_e \quad (1.4)$$

O potencial químico de mistura pode ser determinado a partir do calor e da entropia de mistura. Usando relações termodinâmicas apropriadas, o potencial químico de mistura pode ser expresso como:

$$\Delta\mu_m = RT(\ln(1 - v_{2,s}) + v_{2,s} + \chi_1 v_{2,s}^2) \quad (1.5)$$

onde,  $v_{2,s}$  é a fração volumétrica de polímero no hidrogel e  $\chi_1$  é um parâmetro de interação polímero - agente de intumescimento (FLORY, 1943, 1950; FLORY e REHNER, 1943b).

A contribuição elástica para o potencial químico é determinada a partir da teoria estatística da elasticidade da borracha (FLORY e REHNER, 1943a). A energia elástica livre depende do número de cadeias de polímero na rede e do fator de expansão linear. Para os hidrogéis que são preparados na ausência de fluido a contribuição elástica para o potencial químico pode ser escrita como (PEPPAS et al., 2000; YUI, et al., 2004):

$$\Delta\mu_e = RT \left( \frac{V_1}{\bar{v}\bar{M}_c} \right) \left( 1 - \frac{2\bar{M}_c}{\bar{M}_n} \right) \left( v_{2,s}^{1/3} - \frac{v_{2,s}}{2} \right) \quad (1.6)$$

onde,  $\bar{v}$  é o volume específico do polímero,  $V_1$  é o volume molar do agente de intumescimento,  $\bar{M}_c$  é a massa molecular do polímero entre os retículos e  $\bar{M}_n$  é o massa molecular das cadeias de polímeros preparados nas condições idênticas às utilizadas para a síntese do hidrogel, mas na ausência do agente de reticulação (PEPPAS et al., 2000; YUI, et al., 2004).

Para os casos onde a formação do hidrogel ocorre na presença do fluido de intumescimento, a contribuição elástica leva em conta a densidade da fração volumétrica da cadeia durante a reticulação (PEPPAS et al., 2000). Para um polímero reticulado na presença de água, a contribuição elástica para o potencial químico é dada por:

$$\Delta\mu_e = RT \left( \frac{V_1}{\bar{v}\bar{M}_c} \right) \left( 1 - \frac{2\bar{M}_c}{\bar{M}_n} \right) v_{2,r} \left( \left( \frac{v_{2,s}}{v_{2,r}} \right)^{1/3} - \frac{v_{2,s}}{v_{2,r}} \right) \quad (1.7)$$

Aqui,  $v_{2,r}$  é a fração volumétrica do polímero no estado relaxado. O estado relaxado do polímero é definido como sendo o estado que ocorre logo após a formação do hidrogel, mas antes de subsequente intumescimento (YUI, et al., 2004).

Na condição de equilíbrio tem-se  $\Delta\mu_m = -\Delta\mu_e$ . Então, por combinação das Equações 1.5 e 1.6, o comportamento do hidrogel neutro, reticulado na ausência de água, pode ser descrito pela seguinte equação:

$$\frac{1}{\bar{M}_c} = \frac{2}{\bar{M}_n} - \frac{\left(\frac{\bar{v}}{V_1}\right) [\ln(1-v_{2,s}) + v_{2,s} + \chi_1 v_{2,s}^2]}{\left((v_{2,s})^{1/3} - \frac{v_{2,s}}{2}\right)} \quad (1.8)$$

Quando a reticulação do polímero ocorre na presença do agente de intumescimento, a força elástica da rede se altera, e conseqüentemente altera o potencial químico do sistema. Neste caso, as Equações 1.5 e 1.7 devem ser combinadas para obter (PEPPAS et al., 2000; YUI, et al., 2004):

$$\frac{1}{\bar{M}_c} = \frac{2}{\bar{M}_n} - \frac{\left(\frac{\bar{v}}{V_1}\right) [\ln(1-v_{2,s}) + v_{2,s} + \chi_1 v_{2,s}^2]}{v_{2,r} \left( \left( \frac{v_{2,s}}{v_{2,r}} \right)^{1/3} - \frac{v_{2,s}}{v_{2,r}} \right)} \quad (1.9)$$

A Equação 1.9 pode ser utilizada para determinar a massa molecular entre retículos para hidrogéis neutros preparados na presença de água.

#### 1.1.3.1.2. O intumescimento de hidrogéis iônicos

Os principais fatores que afetam o intumescimento de hidrogéis iônicos são o grau de ionização da rede e a natureza dos contra-íons (GUPTA et al., 2002). Se um estímulo externo (p. ex., mudanças no pH) aumentar o grau de ionização do hidrogel, a rede polimérica fica mais hidrofílica. O aumento do número de cargas fixas gera maior repulsão eletrostática entre as cadeias (KHARE e PEPPAS, 1995; LIN e MATTERS, 2006), resultando em uma rede altamente intumescida. Por causa do equilíbrio de Donnan, o potencial químico dos íons dentro do hidrogel deve ser igual ao potencial químico fora do hidrogel (OHMINE e TANAKA, 1982). Como dito anteriormente, os contra-íons presentes no agente de intumescimento

também influenciam no grau de intumescimento do hidrogel (YUI, et al., 2004). Conforme a valência dos contra-íons aumenta, eles serão mais fortemente atraídos para o hidrogel, reduzindo a concentração necessária para satisfazer as condições do equilíbrio de Donnan (OHMINE e TANAKA, 1982; RICKA e TANAKA, 1984). O comportamento de intumescimento dos hidrogéis iônicos pode ser inicialmente descrito pelo balanço entre a energia elástica da rede 3D e a pressão osmótica gerada pela presença dos íons (LIN e MATTERS, 2006). Em solução eletrolítica, a pressão osmótica está associada com o equilíbrio de Donnan e é diretamente afetada pelo número de cargas fixas presentes no hidrogel (OHMINE e TANAKA, 1982; RICKA e TANAKA, 1984).

A presença de grupos iônicos fixos no hidrogel torna o tratamento teórico de intumescimento mais complexo devido à contribuição adicional de  $\Delta G_i$  à energia livre total de Gibbs (PEPPAS et al., 2000). Neste caso, a equação geral é dada como:

$$\Delta G_T = \Delta G_m + \Delta G_e + \Delta G_i \quad (1.10)$$

onde o  $\Delta G_i$  corresponde à variação na energia livre causada pela presença dos íons. No equilíbrio a Equação 1.10 torna-se:

$$0 = \Delta G_m + \Delta G_e + \Delta G_i \quad (1.11)$$

Em termos de potencial químico, a diferença do potencial químico do agente de intumescimento dentro e fora do hidrogel é expressa como:

$$\mu_1 - \mu_{1,o} = \Delta\mu_m + \Delta\mu_e + \Delta\mu_i \quad (1.12)$$

O termo relativo à contribuição iônica da Equação 1.12 é fortemente dependente da força iônica e da natureza dos íons presentes no solvente. Tanaka et al. (1982; 1984) desenvolveram equações que descrevem a contribuição iônica no intumescimento de polieletrólitos. Assumindo que, sob condições de intumescimento, a rede polimérica tem comportamento semelhante ao da solução diluída de polímero, então o coeficiente de



atividade iônica pode ser considerado igual a 1. Assim, a atividade pode ser substituída pela concentração iônica. O termo iônico da Equação 1.12 torna-se:

$$\Delta\mu_i = RTV_1\Delta C_T \quad (1.13)$$

onde,  $\Delta C_T$  é a variação na concentração de íons móveis dentro do hidrogel. Essa diferença de concentração existe porque o hidrogel carregado necessita de uma mesma quantidade de contra-íons para alcançar a eletro-neutralidade. A diferença na concentração iônica total pode ser calculada a partir da condição de equilíbrio para o sal.

Brannon-Peppas e Peppas (1990; 1991) desenvolveram expressões para a contribuição iônica no intumescimento de polieletrólitos catiônicos e aniônicos. A contribuição iônica para rede aniônica é:

$$\Delta\mu_i = \frac{RTV_1}{4I} \left( \frac{v_{2,s}^2}{\bar{v}} \right) \left( \frac{K_a}{10^{-pH} + K_a} \right)^2 \quad (1.14)$$

Para rede catiônica e contribuição é:

$$\Delta\mu_i = \frac{RTV_1}{4I} \left( \frac{v_{2,s}^2}{\bar{v}} \right) \left( \frac{K_b}{10^{pH-14} + K_b} \right)^2 \quad (1.15)$$

Nestas equações,  $I$  é a força iônica,  $K_a$  e  $K_b$  são constantes de dissociação para o ácido e a base, respectivamente. Estas expressões levam em consideração a contribuição iônica, tanto do polímero como do agente de intumescimento, na determinação do potencial químico. As Equações 1.14 e 1.15 podem ser combinadas com as Equações 1.5 e 1.9, aplicadas aos hidrogéis neutros (PEPPAS et al., 2000; YUI, et al., 2004). Para os casos de hidrogéis aniônicos reticulados na presença de água, o índice de equilíbrio de intumescimento pode ser descrito como:

$$\frac{RTV_1}{4I} \left( \frac{v_{2,s}^2}{\bar{v}} \right) \left( \frac{K_a}{10^{-pH} + K_a} \right)^2 =$$

$$\left[ \ln(1 - v_{2,s}) + v_{2,s} + \chi_1 v_{2,s}^2 \right] + \left[ \left( \frac{V_1}{\bar{v} \bar{M}_c} \right) \left( 1 - 2 \frac{\bar{M}_c}{\bar{M}_n} \right) v_{2,r} \left( \left( \frac{v_{2,s}}{v_{2,r}} \right)^{1/3} - \left( \frac{v_{2,s}}{2v_{2,r}} \right) \right) \right] \quad (1.16)$$

No caso de hidrogéis aniônicos reticulados na presença de água, o grau de equilíbrio de intumescimento pode ser descrito por:

$$\frac{RTV_1}{4I} \left( \frac{v_{2,s}^2}{\bar{v}} \right) \left( \frac{K_b}{10^{pH-14} + K_b} \right)^2 =$$

$$\left[ \ln(1 - v_{2,s}) + v_{2,s} + \chi_1 v_{2,s}^2 \right] + \left[ \left( \frac{V_1}{\bar{v} \bar{M}_c} \right) \left( 1 - 2 \frac{\bar{M}_c}{\bar{M}_n} \right) v_{2,r} \left( \left( \frac{v_{2,s}}{v_{2,r}} \right)^{1/3} - \left( \frac{v_{2,s}}{2v_{2,r}} \right) \right) \right] \quad (1.17)$$

Deste modo, fica evidente que a presença de grupos como:  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{SO}_3\text{H}$ , influenciam na hidrofiliidade do hidrogel. Dependendo do pH, estes grupos podem ionizar-se, criando cargas fixas e gerando como resposta um aumento no intumescimento. Em redes aniônicas, o grau de ionização da rede aumenta quando o pH do meio de intumescimento for maior que valor do  $\text{pK}_a$  do grupo ionizável. Em redes catiônicas grau de ionização da rede aumenta quando o pH do meio de intumescimento for menor que o  $\text{pK}_b$  dos grupos ionizáveis (KHARE e PEPPAS, 1995; GUPTA et al., 2002; LIN e MATTERS, 2006). Independentemente da natureza catiônica ou aniônica do hidrogel, o aumento no grau de ionização elevará a hidrofiliidade da rede e aumentará o intumescimento do hidrogel (Figura 1.2). Também, comportamento de intumescimento dos hidrogéis iônicos está intimamente relacionado com o movimento de íons e sua cinética de intumescimento não depende somente do pH, mas também, dos contra-íons presentes no meio (GUPTA et al., 2002).

O índice de intumescimento no equilíbrio ( $I_e$ ) é um parâmetro que relaciona a massa de fluido absorvida pelo hidrogel em equilíbrio com a massa de hidrogel seco. Considera-se

o intumescimento no equilíbrio quando a variação da massa de hidrogel intumescido em função do tempo for nula. Neste estágio, a força osmótica e a força elástica retrativa estão contrabalanceadas, e  $\Delta G_T$  é zero (PEPPAS et al., 2000). Pode-se determinar  $I_e$  utilizando a equação:

$$I_e = \frac{m_e - m_s}{m_s} \quad (1.18)$$

onde,  $m_e$  é a massa do hidrogel intumescido no equilíbrio, e  $m_s$  é a massa do hidrogel seco.

liberação de soluto e biocompatibilidade (KIM et al., 1992; AMSDEN, 1998; PEPPAS et al., 2000; KIM et al., 2002; QIU e PARK, 2001). Estimativas de  $I_e$  são importantes, pois trazem informações sobre a hidrofiliabilidade dos hidrogéis bem como auxiliam na projeção de sistemas de liberação para atender a aplicações terapêuticas específicas.

#### 1.1.3.2. Hidrogéis inteligentes – “smart hydrogels”

Os hidrogéis são denominados inteligentes (“*smart hydrogels*”) quando possuem habilidade de receber, processar ou transmitir diversos estímulos, respondendo com efeitos vantajosos (QIU e PARK, 2001; GIL e HUDSON, 2004; LIN e MATTERS, 2006). Os estímulos podem ser: o pH e a força iônica do agente de intumescimento, bem como a temperatura, pressão, campo elétrico, etc., no qual o sistema (hidrogel e agente de intumescimento) está submetido. As respostas dos hidrogéis a esses estímulos geralmente consistem em mudanças nas suas dimensões físicas, propriedades ópticas, comportamento de intumescimento, permeabilidade aos solutos, resistência mecânica, elétrica e magnética, etc. (GUPTA et al., 2002). Em síntese, a propriedade de estímulo-resposta confere aos hidrogéis uma ampla gama de aplicações, dentre as quais temos: músculos artificiais, biosensores, **sistemas de liberação controlada**, lentes de contato, peles artificiais, membranas de separação, etc. (PEPPAS et al., 2000). Em sistemas de liberação controlada, os hidrogéis inteligentes podem mediar ou gerenciar a quantidade de soluto liberado em função do tempo (GUPTA et al., 2002; LIN e MATTERS, 2006).

#### 1.1.4. OS HIDROGÉIS COMO SISTEMAS DE LIBERAÇÃO CONTROLADA

Com os avanços da biotecnologia, novos fármacos, peptídeos, proteínas e citosinas foram desenvolvidas nos últimos anos (TAO e DESSAY, 2005). Porém, muitas destas novas substâncias podem perder sua atividade farmacológica quando administradas no organismo, devido à inativação por enzimas ou por outras substâncias (REDDY et al., 1999). Uma alternativa para contornar esta dificuldade é a utilização de dispositivos ou sistemas terapêuticos que promovam o controle da liberação do fármaco no organismo. De um modo geral, as funções dos sistemas de liberação são as de: proteção do fármaco contra a degradação ou inativação e a liberação do mesmo em local específico do organismo com velocidade controlada (CAVALCANTI et al. 2002). O controle da velocidade de liberação, associado à vetorização do fármaco, possibilita a diminuição da quantidade e do número de doses administradas. Como resultado, pode ser observada uma redução dos efeitos colaterais sistêmicos associados aos fármacos (GARNETT, 2001; HE et al., 2004). Dentre os sistemas de liberação de fármaco, os hidrogéis são considerados um dos mais promissores. Eles podem ser administrados via oral, retal, ocular, epidérmica ou em aplicações subcutâneas (PEPPAS et al., 2000).

Vários critérios são importantes no desenvolvimento dos hidrogéis para uso como sistemas de liberação. Na Tabela 1.1 são listadas algumas propriedades e variáveis fundamentais que devem ser levados em consideração na projeção destes dispositivos (LIN e MATTERS, 2006)

**Tabela 1.1 – Propriedades e variáveis importantes levadas em consideração durante o desenvolvimento de hidrogel para uso como sistemas de liberação (adaptado de LIN e MATTERS, 2006)**

Propriedades de:	Variáveis
<b>Transportes</b>	
Difusão molecular	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Massa molecular e tamanho do soluto</li> <li>• Massa molecular do polímero</li> <li>• Densidade de reticulação</li> <li>• Interação hidrogel - soluto</li> <li>• Velocidade de degradação do hidrogel</li> </ul>
<b>Físicas</b>	
Condições de sínteses	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Concentração do polímero/ reticulante/ iniciador</li> <li>• Temperatura, pH e força iônica</li> </ul>
Propriedades estruturais	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Massa molecular do polímero</li> </ul>
Biodegradabilidade	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Força mecânica</li> </ul>
Estímulo - sensível	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Número de grupos responsivos</li> <li>• Número de regiões degradáveis</li> </ul>
<b>Biológica</b>	
Biocompatibilidade	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Citotoxicidade do hidrogel</li> </ul>

A difusão molecular é o parâmetro fundamental nas propriedades de transporte e seu valor depende da temperatura, concentração do soluto, tamanho molecular do soluto e das características da rede de hidrogel (p. ex., composição, cristalinidade, densidade de reticulação, grupos iônicos, etc.). As propriedades físicas dos hidrogéis (p. ex., morfologia, resistência mecânica, etc.) também afetam a liberação do soluto (LIN e MATTERS, 2006).

Compreender os mecanismos de transporte do soluto através do hidrogel e identificar os parâmetros-chave que governam a liberação são etapas cruciais no desenvolvimento de sistemas e modelos de liberação (LIN e MATTERS, 2006). Os dispositivos ou sistemas de liberação podem ser classificados segundo os parâmetros controladores da velocidade de liberação. Por exemplo, se num dispositivo a etapa que limita a velocidade de liberação é a difusão do soluto, classifica-se esse sistemas como Sistemas de Liberação Controlada por Difusão. De um modo geral, as principais categorias destes sistemas são:

- Sistemas de liberação controlada por difusão

- Sistemas de liberação controlada por intumescimento
- Sistemas de liberação controlada por degradação química
- Sistemas de liberação controlada osmoticamente
- Sistemas de liberação controlada pela dissolução

Diversos modelos matemáticos têm sido desenvolvidos com intuito de prever a quantidade de soluto liberado com tempo a partir dos dispositivos poliméricos. Esses modelos são baseados na etapa limitante da velocidade de liberação e enquadram-se nas seguintes categorias (RANADE e HOLLINGER, 2004):

- Modelo de liberação controlada por difusão
- Modelo de liberação controlada por intumescimento
- Modelo de liberação controlada quimicamente
- Modelo de liberação controlada osmoticamente
- Modelo de liberação controlada pela dissolução

As propriedades físico-químicas das redes de hidrogéis e a seleção do método de carregamento de soluto no hidrogel também determinam o mecanismo pelo qual o soluto será liberado a partir da matriz reticulada (KIM et al., 1992; VERVOORT, 1998; RANADE e HOLLINGER, 2004; LIN e MATTERS, 2006). A incorporação de soluto no hidrogel pode ser feita de duas formas: (1) Pós-carregamento e (2) Carregamento *in-situ*.

No pós-carregamento a absorção de soluto é feita após a formação do hidrogel. Neste caso, a difusão é o parâmetro que direciona o carregamento e a liberação será determinada pela difusão e/ou intumescimento. No caso dos hidrogéis que tenham solutos ligados ou complexados à rede 3D, os termos interação soluto-polímero e difusão de soluto

devem ser considerados na descrição do modelo de liberação (RANADE e HOLLINGER, 2004; LIN e MATTERS, 2006).

No carregamento *in-situ*, o soluto ou o conjugado soluto-polímero são misturados na solução precursora; deste modo a formação do hidrogel e o carregamento do soluto ocorrem simultaneamente. Para estes sistemas, a liberação pode ser controlada por difusão, intumescimento, interações soluto-polímero, ou por degradação da rede de hidrogel (RANADE e HOLLINGER, 2004; LIN e MATTERS, 2006).

Embora existam vários modelos de liberação para os dispositivos de liberação controlada, serão discutidos adiante os modelos onde a liberação é controlada pela difusão, pelo intumescimento ou pela degradação química, uma vez que estes modelos têm sido amplamente aplicados em estudos de liberação de soluto a partir de hidrogéis.

#### **1.1.4.1. Sistemas de liberação controlada por difusão**

Os modelos de liberação controlada por difusão são os mais utilizados para descrever a liberação de soluto a partir dos hidrogéis. Estes modelos consideram a etapa limitante da velocidade de liberação como sendo a difusão do soluto a partir do dispositivo (PEPPAS et al., 2000). Quando o soluto é encapsulado, ou seja, isolado do meio externo por uma ou mais membranas de polímeros, o sistema de liberação é chamado de sistema reservatório. Se o soluto é incorporado de modo uniforme à rede de polímeros 3D o sistema é chamado de matricial (RANADE e HOLLINGER, 2004).

No caso dos sistemas reservatórios, a liberação do soluto é gerenciada pelo invólucro polimérico e pode ser matematicamente descrita pela primeira Lei de Fick (LIN e MATTERS, 2006). Esta lei relaciona o fluxo de material em um sistema com o seu gradiente de concentração, ou seja, quando existir variação na concentração do soluto em relação a uma



coordenada espacial, haverá fluxo de soluto nesta direção. (AMIDON et al., 2000; KIM, 2004). Neste caso, a velocidade de liberação de soluto a partir dos sistemas reservatórios é independente do tempo. A Equação 1.19 é a forma matemática da primeira lei de Fick para difusão unidimensional:

$$J_s = -D_s \frac{dC_s}{dx} \quad (1.19)$$

onde,  $J_s$  é a velocidade de transferência da massa do soluto por unidade de área,  $D_s$  é o coeficiente de difusão do soluto na matriz de hidrogel,  $C_s$  é a concentração do soluto e  $x$  é a posição (variável independente). Para simplificar o modelo, geralmente o valor de  $D_s$  é tomado como uma constante. No entanto,  $D_s$  é dependente da concentração do soluto, pressão e temperatura do meio de difusão. A hipótese de considerar  $D_s$  independente da concentração não é conceitualmente correta, mas tem sido admitida por facilitar os cálculos matemáticos (AMIDON et al., 2000; KIM, 2004).

Nos sistemas matriciais, para solutos não fixos ou complexados com a rede 3D, a difusão unidimensional através de uma matriz planar fina pode ser descrita utilizando a segunda Lei de Fick (LIN e MATTERS, 2006). A segunda Lei descreve que a distribuição da concentração do soluto num sistema tem dependência temporal e espacial. Isto significa que a liberação de soluto dos dispositivos de liberação matriciais é também dependente do tempo. A Equação 1.20 é a forma matemática da segunda Lei de Fick para difusão unidimensional (AMIDON et al., 2000).

$$\frac{\partial C_s}{\partial t} = D_s \frac{\partial^2 C_s}{\partial x^2} \quad (1.20)$$

Neste caso, para simplificação dos cálculos também se utiliza um valor constante para  $D_s$ . Na verdade, as Equações 1.19 e 1.20 são equações-base para desenvolvimento de vários modelos matemáticos de difusão. Estas equações podem ser utilizadas para descrever

a liberação de solutos a partir de dispositivos com geometria planar. Porém, equações equivalentes têm sido derivadas para dispositivos de liberação com geometria cúbica, cilíndrica e esférica (LIN e MATTERS, 2006).

Para melhor prever o valor de  $J_s$ , geralmente utiliza-se uma correlação entre a concentração e a difusividade do soluto no meio. Quando a difusividade do soluto é dependente da concentração a Equação 1.19 torna-se:

$$\frac{\partial C_s}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} \left( D_s(C_s) \frac{\partial C_s}{\partial x} \right) \quad (1.21)$$

Aqui, o  $D_s(C_s)$  é o coeficiente de difusão dependente da concentração e é afetado pelas características estruturais do sistema de liberação. O coeficiente  $D_s(C_s)$  verdadeiramente representa a medida da habilidade do sistema em dissipar um gradiente de concentração em comparação à medida do coeficiente de difusão intrínseca das moléculas que difundem (AMIDON et al., 2000; KIM, 2004). Na prática, o  $D_s$  é um parâmetro quantitativo e caracteriza o transporte difusional em sistemas farmacêuticos de liberação. Esse coeficiente é importante porque descreve a distribuição espacial e temporal da concentração do soluto, conseqüentemente, a velocidade de liberação (LIN e MATTERS, 2006). Seu valor pode ser calculado empiricamente ou deduzido teoricamente usando a teoria do volume livre, teoria da hidrodinâmica, ou a teoria da obstrução (ASMDEN, 1998). Uma vez determinado o valor de  $D_s$ , as Equações 1.19, 1.20 e 1.21 podem ser resolvidas partindo de uma condição de contorno inicial apropriada. Como resultados, os modelos geram perfis de liberação de soluto que predizem as cinéticas de liberação.

Vários coeficientes de difusão, derivados das Leis de Fick, têm aparecido na literatura (PEPPAS et al., 2000). Na Tabela 1.2 são mostradas, de forma resumida, algumas formas do coeficiente de difusão para diferentes tipos de sistemas de liberação.

**Tabela 1.2 – Diferentes formas do coeficiente  $D$ , oriundo das Leis de Fick e empregado em modelos para descrever o perfil de liberação do soluto a partir dos hidrogéis (adaptado de Peppas et al., 2000)**

Hidrogel	Formas do coeficiente $D$	Equação
Poroso	$D_{ef} = D_{iw}K_pK_r \frac{\varepsilon}{\tau}$	(1.21)
Não-poroso	$D_{ip} = D_o \exp\left(-\frac{k}{v_f}\right)$	(1.22)
Não-poroso	$\frac{D_{2,13}}{D_{2,1}} = \varphi(q_s) \exp\left[-B \left(\frac{q_s}{V_{f,1}}\right) \left(\frac{1}{H} - 1\right)\right]$	(1.23)

O coeficiente de difusão do soluto em polímero,  $D_s$ , das Equações 1.19 e 1.20, muitas vezes pode ser substituído pelo coeficiente de difusão efetiva,  $D_{ef}$ , definido na Equação 1.21 da Tabela 1.2, onde  $\varepsilon$  representa a porosidade (ou a fração de vazios do polímero), que é a medida do volume dos poros disponíveis para a difusão, e  $\tau$  é a sinuosidade, que descreve a geometria característica dos poros. O termo  $K_p$  é o coeficiente de equilíbrio de partição, que é um parâmetro necessário quando o soluto é solúvel na matriz. Ele é a razão da concentração de soluto dentro do poro pela concentração de soluto fora do poro. O termo  $K_r$  descreve a redução da difusividade fracional dentro do poro que ocorre quando o diâmetro do soluto é comparável ao diâmetro do poro.

A idéia de volume livre em polímeros foi primeiramente descrita por Fujita (1961 apud PEPPAS et al., 2000) para estimar o valor do coeficiente de difusão. Fujita observou a existência de uma relação exponencial entre o coeficiente de difusão e o volume livre do polímero,  $v_f$  (Equação 1.22 da Tabela 1.2). Yasuda e Lamaze (1971 apud PEPPAS et al., 2000), por sua vez, redefiniram a teoria de Fujita (1961 apud PEPPAS et al., 2000) e desenvolveram a teoria da molecularidade. Esta teoria prediz exatamente o valor do coeficiente de difusão de soluto em matrizes poliméricas (Equação 1.23 da Tabela 1.2). Os subscritos 1, 2 e 3 referem-se ao solvente, soluto e polímero respectivamente. Neste modelo mostra-se que a razão entre o coeficiente de difusão do soluto na solução polimérica,  $D_{2,13}$ , e o coeficiente de difusão do soluto no solvente puro,  $D_{2,1}$ , é função do grau de hidratação,

$H$ , do volume livre (ocupado pelo solvente),  $V_{f,1}$ , do fator de peneiramento,  $\varphi$ , que dá o tamanho limitante da malha para impermeabilizar a passagem de soluto por uma área de secção transversal,  $q_s$ , e de um parâmetro característico do polímero,  $B$ .

Dos vários modelos teóricos desenvolvidos para prever o coeficiente de difusão das moléculas, a maioria possui a seguinte forma geral (LIN e MATTERS, 2006):

$$\frac{D_g}{D_0} = f(r_s, v_{2,s}, \xi) \quad (1.24)$$

Aqui,  $D_g$  e  $D_0$  são os coeficientes de difusão do soluto no hidrogel e no solvente puro, respectivamente, e  $r_s$  é o tamanho do soluto que será liberado. A Equação 1.24 é uma expressão geral que leva em consideração fatores que afetam a liberação do soluto, tais como, a estrutura do gel, a composição do polímero, o conteúdo de água, e o tamanho da molécula. Para matrizes poliméricas degradáveis, mudanças no valor de  $D_g$  ocorrem porque a degradação da rede polimérica causa aumento no tamanho da malha e decréscimo na fração volumétrica de polímero com o tempo (LIN e MATTERS, 2006).

Em síntese, nos sistemas matriciais cuja liberação é controlada pela difusão, a liberação de soluto pode ser calculada usando a Equação 1.21. Neste caso, o coeficiente de difusão dependente da concentração pode ser determinado empiricamente ou calculado teoricamente a partir das Equações 1.21-1.23.

#### **1.1.4.2. Sistemas de liberação controlada por intumescimento**

O hidrogel completamente desidratado possui características compatíveis com o estado vítreo, mas à medida que intumescer num líquido termodinamicamente compatível, ele passa a apresentar comportamento elástico (HOFFMAN, 2002). Assim, durante o processo

de intumescimento (Figura 1.3), no hidrogel coexistem uma fase vítrea e uma fase elástica intumescida e a respectiva interface vítreo-elástica (LIN e MATTERS, 2006).



**Figura 1.3 – Esquema das fases no hidrogel durante o processo de intumescimento. A região seca é denominada de fase vítrea, a região intumescida de fase elástica. Entre as fases encontra-se a interface vítreo-elástica.**

A interface vítreo-elástica é também chamada de frente do solvente ou frente de intumescimento (BRAZEL e PEPPAS, 1999). Na fase vítrea as moléculas de soluto dispersas no hidrogel estão capturadas e são imóveis. Com a transição para o estado elástico, as moléculas adquirem maior liberdade de movimento e tornam-se hábeis para difundir para fora do hidrogel (LIN e MATTERS, 2006). A liberação do soluto controlada pelo intumescimento inicia-se a partir da interface vítreo-elástica (SIEPMANN e PEPPAS, 2001). A velocidade de liberação do soluto é gerenciada pela velocidade de avanço e posição da interface vítreo-elástica no hidrogel (BRAZEL e PEPPAS, 1999). Se a matriz polimérica for resistente à transição de fase, o avanço da interface vítreo-elástica para o interior hidrogel é lento. Deste modo, o hidrogel possuirá baixa velocidade de intumescimento e conseqüentemente baixa velocidade de liberação (AMIDON et al., 2000). Além disso, o avanço da interface vítreo-elástica para o interior da matriz aumenta o volume da fase

elástica, reduzindo a taxa de liberação do soluto, uma vez que as moléculas de solutos presentes na região mais interna da matriz necessitam migrar por uma fase elástica mais espessa para serem liberadas (LIN e MATTERS, 2006).

Um fenômeno muito importante que ocorre na interface vítreo-elástica é o relaxamento macromolecular (KIM et al., 1992; BRAZEL e PEPPAS, 1999; LIN e MATTERS, 2006). A importância desse fenômeno no processo de liberação pode ser facilmente avaliada ajustando os dados experimentais de liberação na equação semi-empírica, Equação 1.25 (“*Power Law*”), para determinar o expoente difusional  $n$  (RITGER e PEPPAS, 1987a, 1987b; AMIDON et al., 2000; SIEPMANN e PEPPAS, 2001).

$$\frac{M_t}{M_\infty} = kt^n \quad (1.25)$$

Aqui,  $k$  é uma constante de proporcionalidade que tem relação com a estrutura e a geometria do hidrogel,  $n$  é o expoente de difusão e representa o mecanismo de liberação. Os termos  $M_t$  e  $M_\infty$  representam, respectivamente, a quantidade de soluto liberada em função do tempo e a quantidade de soluto liberada no equilíbrio. Desta forma, razão  $M_t/M_\infty$  representa a fração de soluto liberada. É importante expor que esta relação semi-empírica (Equação 1.25) é válida somente para um determinado intervalo de tempo, isto é, o tempo no qual até 60 % da quantidade inicial de soluto é liberada (RITGER e PEPPAS, 1987a, 1987b).

Existem dois significados físicos distintos para a Equação 1.25:

1. Quando  $n = 0,5$ : a liberação do soluto é controlada pelo fenômeno da difusão.
2. Quando  $n = 1$ : a liberação do soluto é controlada pelo relaxamento macromolecular, ou seja, pelo fenômeno de intumescimento do hidrogel.

Neste último caso, a velocidade de liberação do soluto será independente do tempo e a cinética de liberação terá ordem zero. O mecanismo de liberação que gera uma cinética de ordem zero é também conhecido como transporte Caso II. Quando o valor de  $n$  ficar entre 0,5 e 1, considera-se um indicativo da sobreposição ou existência simultânea de ambos os fenômenos durante a liberação. Neste caso, o transporte ou a liberação de soluto é considerado anômalo. Os dois valores extremos do expoente  $n$  são válidos somente para dispositivos com forma geométrica de blocos ou filmes finos. Para sistemas de liberação com geometrias esférica e cilíndrica estes valores são diferentes (RITGER e PEPPAS, 1987a, 1987b). Na Tabela 1.3 são relacionados os mecanismos de liberação com os valores terminais de  $n$  para as diferentes formas geométricas das matrizes de liberação.

**Tabela 1.3 – Valores do expoente difusional  $n$  para hidrogéis de diferentes formas geométricas**

Valores do expoente $n$			Mecanismos de liberação de soluto
Blocos ou Filmes finos	Cilindros	Esferas	
0,50	0,45	0,43	Difusão Fickiana
$0,50 < n < 1,0$	$0,45 < n < 0,89$	$0,43 < n < 0,85$	Transporte anômalo
1,0	0,89	0,85	Relaxamento macromolecular

Além de facilmente usada, a “*Power Law*” também pode ser aplicada para a maioria dos sistemas de liberação controlada por difusão, bem como em situações onde o fenômeno de liberação é complexo (KIM, 2000; SIEPMANN e PEPPAS, 2001).

A difusão do soluto e o tempo de relaxamento polimérico são dois parâmetros importantes na predição da liberação de solutos a partir dos hidrogéis. O número difusional de Deborah (*diffusional Deborah number,  $De$* ) e o número de intumescimento de interface (*swelling interface number,  $S_w$* ) têm sido utilizados como indicadores do mecanismo de liberação ou do comportamento do transporte do soluto no hidrogel. Os parâmetros  $De$  e  $S_w$  são sensíveis às propriedades do soluto e do hidrogel (KIM et al., 1992; BRAZEL e PEPPAS, 1999; KIM, 2000; AMIDON et al., 2000).

O número adimensional de Deborah ( $De$ ) expressa a magnitude relativa entre o tempo do relaxamento macromolecular e o tempo de difusão do soluto a partir do hidrogel. Neste caso o  $De$  pode ser definido como:

$$De = \frac{\lambda}{t^*} \quad (1.26)$$

Onde,  $\lambda$  é o tempo de relaxamento macromolecular característico do hidrogel quando sujeito ao intumescimento e  $t^*$  é o tempo de difusão do soluto a partir da interface vítreo-elástica. O parâmetro  $t^*$  é igual a  $\delta(t)^2/D$ , onde o termo  $\delta(t)$  é a espessura da fase intumescida no tempo  $t$ , e  $D$  é o coeficiente de difusão do soluto. A Equação 1.26 pode ser escrita na forma:

$$De = \frac{\lambda D}{\delta(t)^2} \quad (1.27)$$

O termo  $De$  pode prever se a liberação do soluto a partir do hidrogel é ou não controlada por relaxamento macromolecular. Se  $De$  é muito menor que a unidade ( $De \ll 1$ ), o relaxamento macromolecular é relativamente rápido quando comparado com a difusão do soluto; então a liberação do soluto é controlada pelo fenômeno da difusão, e uma vez que a difusão Fickiana domina o processo de liberação, as equações de difusão podem ser utilizadas para descrever o perfil de liberação. Quando  $De \gg 1$ , o relaxamento macromolecular é muito lento em relação à difusão do soluto. Neste caso, a liberação do soluto é controlada pela velocidade de intumescimento do hidrogel. Quando o  $De$  assume valores próximos a 1 ( $De \approx 1$ ) o relaxamento macromolecular e a difusão do soluto ocorrem na mesma escala de tempo. Neste caso, uma difusão anômala acontece no sistema, e a liberação do soluto é gerenciada simultaneamente por contribuições de parâmetros de relaxamento e de difusão (BRAZEL e PEPPAS, 1999, 2000; AMIDON et al., 2000; LIN e MATTERS, 2006).



Os valores de  $De$  não são únicos, e outras definições podem ser dadas para os parâmetros  $\lambda$  e  $t^*$ . Por exemplo, pode-se considerar  $\lambda$  como o tempo do relaxamento macromolecular do hidrogel e  $t^*$  como o tempo de difusão do solvente ou tempo do avanço da camada vítreo-elástica no hidrogel. Neste caso, o parâmetro  $t^* = \delta(t)^2/D$ , onde,  $\delta(t)$  é a espessura da fase intumescida (ou a distância percorrida pela frente de intumescimento) e  $D$  é o coeficiente de difusão do solvente no hidrogel. Com estas novas considerações, o termo  $De$  passa a prever se a difusão do solvente no hidrogel (não mais do soluto) é gerenciado pelas Leis de difusão Fick, ou pelo relaxamento macromolecular ou ainda por ambos os parâmetros (difusão anômala) (AMIDON et al., 2000; KIM, 2000).

Levando em consideração a importância do relaxamento macromolecular para a liberação de solutos a partir dos hidrogéis, Peppas e Sahlin (1989) desenvolveram um modelo empírico bastante interessante. Neste modelo, a Equação 1.25 foi modificada levando em consideração a contribuição de ambos os parâmetros.

$$\frac{M_t}{M_\infty} = k_1 t^m + k_2 t^{2m} \quad (1.28)$$

Aqui,  $k_1$ ,  $k_2$  e  $m$  são constantes. O termo  $k_1 t^m$  representa a contribuição da difusão (F), e o segundo termo,  $k_2 t^{2m}$ , representa a contribuição do relaxamento macromolecular (R). A razão de ambas as contribuições pode ser calculada como:

$$\frac{R}{F} = \frac{k_2 t^m}{k_1} \quad (1.29)$$

No entanto, esse modelo empírico não leva em consideração as alterações dimensionais do hidrogel causada pelo intumescimento (SIEPMANN e PEPPAS, 2001). Para uma descrição mais rigorosa, Korsmeyer e Peppas (1981) introduziram o número de intumescimento de interface (*swelling interface number*,  $S_w$ ) para corrigir os fenômenos de movimento do hidrogel causado com o intumescimento. O termo  $S_w$  é um importante

número adimensional, pois descreve o balanço entre a velocidade de absorção do solvente e a liberação do soluto (LIN e MATTERS, 2006). Este termo também é utilizado para determinar o mecanismo de liberação do soluto a partir do hidrogel (BRAZEL e PEPPAS, 2000). A Equação 1.30 é utilizada para determinação de  $S_w$ .

$$S_w = \frac{V\delta(t)}{D} \quad (1.30)$$

onde,  $V$  é a velocidade da interface vítreo-elástica ou frente de intumescimento,  $\delta(t)$  é a espessura da camada de hidrogel intumescida e  $D$  é o coeficiente de difusão do soluto no hidrogel. Alguns fatores que influenciam no valor de  $S_w$  são estrutura do hidrogel e as propriedades do soluto. Se  $S_w \ll 1$ , a velocidade de difusão do soluto é muito mais rápida do que a velocidade da interface vítreo-elástica, a cinética de liberação terá ordem zero e será gerenciada pela velocidade do relaxamento macromolecular. Se  $S_w \gg 1$  a liberação será controlada pela difusão do soluto porque, neste caso, o avanço da interface vítreo-elástica será mais rápido do que a velocidade de difusão do soluto no hidrogel. Quando  $S_w \approx 1$ , a velocidade de avanço da interface vítreo-elástica é equivalente a difusão do soluto no hidrogel e neste caso a difusão será anômala (KIM et al., 1992; BRAZEL e PEPPAS, 2000; KIM, 2000; AMIDON et al., 2000; LIN e MATTERS, 2006).

Os termos  $De$  e  $S_w$  são parâmetros referenciais que ajudam a projetar hidrogéis para o desenvolvimento de novos sistemas de liberação com cinética de ordem-zero (AMIDON et al., 2000). Na Tabela 1.4 são resumidos os valores do expoente difusional  $n$  e dos parâmetros  $De$  e  $S_w$  com mecanismos controladores da liberação do soluto a partir do hidrogel.

**Tabela 1.4 – Relação entre o mecanismo controlador da liberação com os parâmetros  $n$ ,  $De$  e  $S_w$ .**

Mecanismo controlador	$n$	$De$	$S_w$
Difusão Fickiana	0,5	$\ll 1$	$\gg 1$
Transporte anômalo	$0,5 < n < 1$	$\sim 1$	$\sim 1$
Relaxamento macromolecular	1	$\gg 1$	$\ll 1$

Vários outros modelos têm sido desenvolvidos com objetivo de descrever com maior precisão a liberação de soluto a partir dos sistemas de liberação controlada. Um exemplo, é o modelo desenvolvido por Siepmann e Peppas (2001) que além dos parâmetros de difusão e do relaxamento macromolecular, também leva em consideração a propriedade de dissolução do soluto.

No Capítulo 5 desta tese, é proposto um novo modelo para determinar a velocidade de liberação de soluto a partir de hidrogel. De um modo geral, o modelo matemático desenvolvido trata a liberação como um fenômeno de partição, onde o soluto se distribui entre as fases hidrogel e solvente. Avaliar a partição do soluto entre as fases hidrogel-solvente, significa considerar a influência da afinidade físico-química entre as espécies soluto-hidrogel-solvente na velocidade de liberação. A justificativa para a proposta do novo modelo vem do fato que os modelos até então desenvolvidos para liberação controlada por difusão ou por intumescimento, têm se limitado em explicar a liberação do soluto somente em termos de difusão e relaxamento macromolecular. Além disso, o modelo semi-empírico (*Power Law* - Equação 1.25) amplamente utilizado é válido somente para os 60 % iniciais da quantidade de soluto liberado e o coeficiente difusional  $n$  só é usado para algumas formas geométricas definidas.

#### **1.1.4.3. Sistemas de liberação controlada por degradação química**

Os modelos de liberação controlada quimicamente são utilizados quando a liberação do soluto ocorre por meio de reações químicas que levam à dissolução do hidrogel ou à clivagem da ligação entre soluto e matriz polimérica. A liberação controlada quimicamente é classificada de acordo com o tipo de reação que ocorre durante a liberação do soluto. A reação mais comum é a clivagem da cadeia polimérica via hidrólise ou degradação

enzimática. Deste modo, a velocidade de degradação ou dissolução da matriz polimérica é o principal parâmetro controlador da velocidade de liberação do soluto (VERVOORT et al., 1998; NAM et al., 2004; LIN e MATTERS, 2006). Existem dois tipos de mecanismos de liberação para estes sistemas: (1) os controlados somente pela cinética de degradação do hidrogel (cineticamente controlado) sendo a difusão do soluto neste caso desprezível; (2) os controlados pela cinética de degradação do hidrogel e difusão do soluto simultaneamente. Neste caso, os modelos de liberação levam em consideração as contribuições da cinética de degradação e da difusão do soluto.

A liberação controlada somente pela degradação do hidrogel ocorre em dois tipos de sistemas: os sistemas de cadeias pendentes (pró-fármaco) e os sistemas superficialmente degradáveis (*“surface-eroding”*). Nos sistemas de cadeias pendentes o soluto está ligado quimicamente à rede de hidrogel em regiões chamadas de espaço ligado. Neste caso, a liberação do soluto ocorrerá somente com a clivagem da rede nas regiões do espaço ligado ou com a clivagem da ligação entre soluto e matriz polimérica. Nos sistemas superficialmente degradáveis, a liberação do soluto é mediada pela velocidade de degradação da superfície do hidrogel (GÖPFRICH, 1996; SIEPMANN e GÖPFRERICH, 2001).

Os modelos para sistemas superficialmente degradáveis são baseados na velocidade de degradação hidrolítica do hidrogel. Hopfenberg (1976 apud LIN e MATTERS, 2006) desenvolveu um modelo no qual a liberação do soluto é dependente somente da velocidade de erosão ou degradação da matriz de hidrogel. A Equação 1.31 descreve a liberação para dispositivos superficialmente degradáveis com dimensão inicial  $a_0$  (raio para uma geometria esférica ou cilíndrica e meia-espessura para geometria bloco) e  $C_0$  é a concentração inicial de soluto no hidrogel (NAM et al., 2004).

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \left(1 - \frac{K_d t}{C_0 a_0}\right)^f \quad (1.31)$$

Nesta equação,  $M_t$  é a quantidade de soluto liberado no tempo  $t$ ,  $M_\infty$  é a quantidade total de soluto liberado pelo dispositivo,  $a_0$  é a dimensão do dispositivo,  $C_0$  é a concentração inicial uniforme do soluto na matriz e  $f$  é um fator geométrico que assume valores de 1, 2 ou 3 para formas geométricas de bloco, cilindro e esfera, respectivamente.

Em um estudo posterior ao trabalho de Hopfenberg, Katzhendler et al. (1997) desenvolveram um modelo matemático geral para degradação heterogênea das redes poliméricas, considerando diferentes velocidades de degradação radial e vertical para um tablete fino (o termo  $K_d$  é a constante de degradação denominada de  $K_{dr}$  e  $K_{dv}$  para degradação radial e vertical, respectivamente).

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \left(1 - \frac{K_{dr} t}{C_0 a_0}\right)^2 \left(1 - \frac{2K_{dv} t}{C_0 b_0}\right) \quad (1.32)$$

Aqui,  $a_0$  é o raio inicial da esfera, cilindro ou a meia-espessura do bloco,  $b_0$  é a espessura do hidrogel. Quando o valor de  $K_{dr}$  é aproximadamente igual à  $K_{dv}$ , a Equação 1.32 pode ser escrita na forma:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \left(1 - \frac{K_0 t}{C_0 a_0}\right)^2 \left(1 - \frac{2K_0 t}{C_0 b_0}\right) \quad (1.33)$$

Onde,  $K_{dr} \approx K_{dv} = K_0$ . A liberação fracional depende dos valores de  $a_0$  e  $b_0$ , e de  $K_a$  e  $K_b$ . Através das análises da mudança de  $a_0$ ,  $b_0$ ,  $K_{dr}$  e  $K_{dv}$  a Equação 1.33 pode ser abreviada ou retornada ao modelo original de Hopfenberg. Isto acontece porque a Equação 1.33 considera a variação da área superficial e a dependência temporal da degradação da matriz durante o processo de liberação. As velocidades de liberação do soluto são obtidas por meio da variação dos raios do dispositivo. Tal modelo não menciona o intumescimento da matriz

ou que a velocidade de degradação da matriz é superior a do intumescimento durante a liberação do soluto (KARASULU et al., 2000; NAM, et al., 2004).

Em síntese, para os sistemas onde a liberação é controlada pela degradação química do hidrogel, o comportamento cinético é fortemente dependente da composição polimérica e da forma de preparo do mesmo. Também, é importante ressaltar que a biodegradação dos hidrogéis não devem gerar produtos tóxicos. Além disso, os produtos gerados devem ser facilmente metabolizados e excretados sem acumulação excessiva no corpo (RANADE e HOLLINGER, 2004). Estes requerimentos originam enormes desafios, especialmente quando devem ser combinados com os parâmetros de liberação do soluto.

#### 1.1.5. MOTIVAÇÃO DOS ESTUDOS COM HIDROGÉIS

A primeira pesquisa de hidrogel com aplicação médica foi apresentada em 1960 por Wichterle (1960 apud FECHINE et al., 2006) utilizando o poli(metacrilato de hidroxietila) e envolveu a produção de lentes de contato e materiais de implantes. Desde então, vários outros hidrogéis foram desenvolvidos e utilizados como produtos de higiene pessoal, como condicionadores de solo na agricultura, no tratamento de efluentes, etc.(BUCHHOLZ e GRAHAN, 1998). Devido às propriedades de intumescimento e biocompatibilidade, os hidrogéis também são utilizados nas áreas biomédicas e farmacêuticas. Dentre as várias aplicações temos: lentes de contato, membranas para biosensores, revestimento em coração artificial, pele artificial, matriz suporte na engenharia de tecidos, membranas de separação, dispositivos de liberação controlada de fármaco, etc. (PEPPAS et al., 1994; WALTHER et al., 1995; PEPPAS et al., 2000; QIU e PARK, 2001).

Esse amplo campo de aplicação dos hidrogéis despertou o interesse pelo desenvolvimento e caracterização de novos hidrogéis. Neste trabalho a intenção primária foi desenvolver hidrogéis biodegradáveis a base de polissacarídeos para utilização como matriz de liberação modificada de fármaco. Isto porque, nas últimas décadas, com o avanço da biotecnologia, a indústria farmacêutica direcionou suas pesquisas para o desenvolvimento de novos dispositivos e sistemas terapêuticos de liberação que possibilitassem a administração desses novos fármacos de modo mais eficaz.

Dos vários sistemas de liberações existentes, os hidrogéis têm apresentados resultados promissores no tratamento de doenças locais e sistêmicas (PEPPAS et al., 2000; QIU e PARK, 2001). Embora, a intenção primordial deste estudo foi desenvolver hidrogéis para aplicações farmacêuticas, os resultados e os conhecimentos adquiridos possibilitaram o desenvolvimento de outros tipos de hidrogéis com potenciais de aplicações como condicionadores de solo e tratamento de efluentes (GUILHERME et al., 2005a, 2005b).

Nesta pesquisa, os estudos se concentraram em desenvolver e caracterizar hidrogéis a base de polissacarídeos, bem como, realizar estudos de liberação de soluto a partir dos hidrogéis para avaliar o seu potencial de aplicação como dispositivos orais de liberação modificada. Para sintetizar hidrogéis à base de polissacarídeos, primeiramente foram estudados os mecanismos de reações do metacrilato de glicidíla com grupos alcoóis e de ácidos carboxílicos presentes em vários polímeros. Nesta etapa do estudo, foram complementadas algumas questões ainda pendentes ou parcialmente discutidas na literatura, com respeito aos mecanismos de reações.

Uma vez compreendidos os mecanismos reacionais, foi elaborada uma nova metodologia de modificação química de polissacarídeo com o metacrilato de glicidíla, sem a utilização de solventes orgânicos tóxicos. Partindo do polissacarídeo modificado mais os

monômeros acrílicos, novos hidrogéis foram desenvolvidos e caracterizados quimicamente utilizando técnicas espectroscópicas. É essencial compreender a síntese de hidrogéis, uma vez que as condições de polimerização, bem como a estrutura e composições químicas dos reagentes, tipo de solvente e concentrações afetam as propriedades dos hidrogéis. Estudos têm relatado que variando as condições de reticulação, pode-se produzir hidrogéis com estruturas e propriedades de intumescimento diferenciadas. Também, a compatibilidade solvente-polímero é outro parâmetro que pode afetar o processo de reticulação e conseqüentemente as propriedades finais dos hidrogéis. (LOWMAN et al., 1997; ELLIOTT et al., 2002; KWOK et al., 2003).

Outros estudos importantes abordados nesta pesquisa foram os ensaios *in vitro* de intumescimento que possibilitaram analisar como os hidrogéis respondem a variação do pH e força iônica. Como já descrito neste capítulo, os hidrogéis que respondem a estímulos como pH e força iônica do agente de intumescimento, podem ser classificados como hidrogéis inteligentes e possuem uma variedade de aplicações. Na última etapa desta pesquisa foi avaliado o potencial de aplicação dos hidrogéis como sistemas orais para liberação modificada de fármaco. Para isso, foram realizados estudos *in vitro* da liberação do soluto a partir dos hidrogéis. Neste estágio da pesquisa surgiu a necessidade de elaborar um novo modelo cinético de liberação de solutos a partir do hidrogel, uma vez que o modelo semi-empírico (*Power Law* - Equação 1.25) amplamente utilizado, só é válido para os 60 % iniciais da quantidade de soluto liberado e ainda o coeficiente  $n$  da equação, que descreve o mecanismo de liberação, só é definido para três formas geométricas. O novo modelo cinético de liberação de soluto a partir de hidrogel baseou-se nas propriedades de partição do fármaco entre as fases hidrogel e agente de intumescimento. Com ele, foi possível prever completamente o perfil de liberação do soluto a partir dos hidrogéis.



A pesquisa finaliza com os ensaios *in vitro* da liberação do diclofenaco de potássio a partir dos hidrogéis a base de polissacarídeos. Os resultados dos estudos liberação obtidos do modelo cinético de liberação serviram como parâmetro para analisar o potencial de aplicação dos hidrogéis como sistemas orais para liberação modificada de fármaco.

Ainda é interessante descrever que as pesquisas de desenvolvimento e as aplicações de hidrogéis envolvem multidisciplinaridade. Nos estudos de modificação química dos polímeros, bem como nos desenvolvimentos e nas caracterizações de hidrogéis, foram necessários aquisição de conhecimentos nas áreas de química orgânica, físico-química, química de polímeros e química de materiais. Já nos estudos *in vitro* de intumescimento e de liberação de fármaco, os conhecimentos envolvem as áreas de química de polímeros, tecnologia farmacêutica e modelagens matemáticas para entender os perfis e as cinéticas de liberação dos solutos a partir dos hidrogéis.

#### 1.1.6. OBJETIVOS DO TRABALHO

##### 1.1.6.1. Objetivos gerais

- Desenvolver hidrogéis a partir de polissacarídeo quimicamente modificado.
- Caracterizar quimicamente os hidrogéis desenvolvidos.
- Estudar o intumescimento *in vitro* dos hidrogéis desenvolvidos em diferentes condições de pH e força iônica.
- Estudar o perfil da liberação *in vitro* do fármaco diclofenaco de potássio a partir dos hidrogéis desenvolvidos.

##### 1.1.6.2. Objetivos específicos

- Modificar quimicamente a Goma Arábica (GA) com Metacrilato de Glicidila (GMA) sem a utilização de solventes orgânicos (dimetil-sulfóxido, dimetil-formamida, etc.).
- Caracterizar quimicamente a modificação do polissacarídeo com o GMA.

## **CAPÍTULO 2**

### **CARACTERIZAÇÕES DAS REAÇÕES DO METACRILATO DE GLICIDILA COM GRUPOS HIDROXÍLICOS E CARBOXÍLICOS EM SOLUÇÃO AQUOSA COM DIFERENTES pHs**

#### **2.1. INTRODUÇÃO**

Polissacarídeos como a dextrana, a inulina, a galactomanana, a goma do cajueiro e a goma arábica têm sido quimicamente modificados com metacrilato de glicidila (GMA), (VAN DIJK-WOLTHUIS et al., 1995, 1997; VERVOORT et al. 1997, 1998a, GUILHERME et al., 2005; REIS et al., 2003, 2006). De modo geral, as reações consistem em adicionar grupos vinílicos na estrutura química dos polissacarídeos. A partir da reticulação química desses polímeros naturais previamente modificados, vários hidrogéis podem ser sintetizados, os quais são potencialmente viáveis para o uso em sistema de liberação, em particular, colo-específico (VERVOORT et al. 1998b; RUBINSTEIN, 2000; GLIKO-KABIR et al., 2000; CHEN et al., 2005; BASSAN et al., 2007). Além disso, quando o polissacarídeo modificado é reticulado juntamente com monômeros acrílicos (p. ex., acrilamida e acrilatos), tornam-se hidrogéis superabsorventes de água e podem ser destinados ao uso agrícola como condicionadores de solos (GUILHERME et al., 2005; ).

Os mecanismos reacionais do GMA com os polissacarídeos ocorrem provavelmente por duas rotas: (1) via transesterificação e (2) via abertura do anel epóxido (Figura 2.1).

van Dijk-Wolthuis et al. (1997) estudaram a reação do GMA com a dextrana utilizando dimetil sulfóxido (DMSO), um solvente aprótico, e a dimetilaminopiridina (DMAP), como catalisador. Os resultados foram a metacrilção da dextrana, via transesterificação,

produzindo dextrana metacrilatada e o glicidol (GDOL) como um subproduto. Resultados idênticos, quanto à via de reação, também foram obtidos com a inulina (VERVOORT et al. 1997), a sucrose (FERREIRA et al., 1997), a galactomanana (REIS et al., 2003) e o poli(álcool vinílico) (PVA) (CRISPIM et al., 2006), todos estes modificados em solvente aprótico.

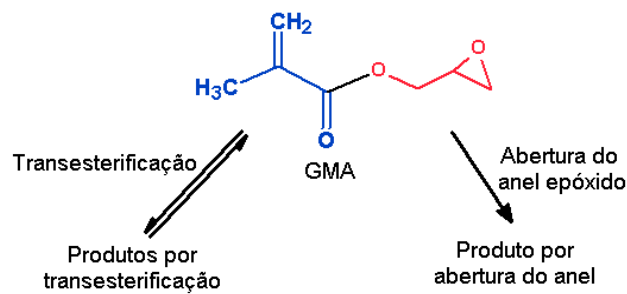


Figura 2.1 - Modos de reação da molécula de metacrilato de glicidila.

Li et al. (2003) relataram as reações de sulfato de condroitina (SC) e GMA em solvente prótico, no caso, tampão fosfato salino pH 7,6. Os autores descreveram que as duas rotas de reação ocorrem simultaneamente, sendo a transesterificação rápida e reversível e a abertura do anel epóxido lenta e irreversível. Concluíram ainda que, nos instantes iniciais da reação, há uma predominância dos produtos da transesterificação. Porém, com o progresso da reação ocorre diminuição no pH do meio reacional restringindo a transesterificação e favorecendo a reação via abertura do anel epóxido. Assim, em longos períodos de reação os produtos oriundos da abertura de anel prevalecem sobre os da transesterificação. Por outro lado, quando a reação se processa em pH 3 é constatada somente a abertura do anel epóxido. Quando a reação se processa via transesterificação, somente os grupos hidroxilas (-OH) dos polímeros reagem com o GMA. No entanto, quando as reações se processam via abertura do anel epóxido são os grupos carboxílicos e sulfatos do SC que reagem com o GMA. Embora Li et al. (2003) tenham descritos os mecanismos de reação do GMA em meio aquoso, ainda existem questões pendentes na compreensão de tais mecanismos de reações.

Por exemplo, os grupamentos hidroxilas ( $-\text{OH}$ ) do SC também poderiam reagir com GMA via abertura de anel epóxido num solvente prótico?

Para responder a esta questão pendente e complementar aos estudos de van Dijk-Wolthuis et al. (1997) e de Li et al. (2003), no presente trabalho foram estudadas as reações do GMA com PVA e com poli (ácido acrílico) (PAAc) em  $\text{H}_2\text{O}$ . Utilizando o PVA foi possível estudar as reações do GMA com grupos hidroxilas ( $-\text{OH}$ ). Semelhantemente, utilizando o PAAc foi possível estudar as reações do GMA com grupos de ácido carboxílico ( $-\text{COOH}$ ). A utilização destes dois polímeros com grupamentos ligantes diferentes possibilitou uma melhor compreensão e descrição de como ocorre a reação com o GMA, bem como seus mecanismos e seus respectivos produtos. Um fato extremamente relevante é que a ocorrência das reações de modificação em meio aquoso constitui vantagens importantes do ponto de vista econômico, toxicológico e ambiental.

Por fim, os resultados descritos neste capítulo visam complementar os estudos de van Dijk-Wolthuis et al. (1997) e Li et al. (2003), e ampliar os conhecimentos dos possíveis mecanismos reacionais das moléculas do GMA com polissacarídeos, de uma forma geral.

## 2.2. PARTE EXPERIMENTAL

### 2.2.1. MATERIAIS

Para as reações foram utilizados reagentes comerciais, sem purificações prévias: metacrilato de glicidila (GMA, 97 %, CAS: 106-91-2, Aldrich); poli(álcool vinílico) >99 % hidrolisado, (PVA,  $M_w$  124000-186000, CAS: 9002-89-5, Aldrich); poli(ácido acrílico), (PAAc, 99 %,  $M_w$  750000, CAS: 9003-01-4, Aldrich); hidróxido de sódio (NaOH, 95 %, CAS: 1310-73-

2, Nuclear ); ácido clorídrico (HCl, 36,5 – 38 %, CAS: 7647-01-0, Nuclear); acetona (99,5 %, CAS: 67-64-1 , Nuclear).

## 2.2.2. MÉTODOS

### 2.2.2.1. A modificação química do PAAc e do PVA

As modificações químicas do PAAc (a) e do PVA (b) foram realizadas em soluções aquosas de pH 3,5 ou 10,5.

(a) 1,5 g do PAAc foram dissolvidos em 150 mL de água destilada e deionizada e o pH desta solução aquosa foi ajustado para 3,5 adicionando-se 200  $\mu\text{L}$  de solução aquosa de NaOH ( $2 \text{ mol L}^{-1}$ ) ou ajustado para 10,5 adicionando-se 6 mL de solução aquosa de NaOH ( $2 \text{ mol L}^{-1}$ ). Em seguida, 0,98 mL de GMA foram adicionados à mistura reacional a qual foi agitada fortemente por 24 h a 50 °C. Após esse período, 10 mL da mistura foram precipitados com 100 mL de acetona. O precipitado, separado do sobrenadante por centrifugação, foi liofilizado e caracterizado por espectroscopia de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ .

(b) 1,5 g do PVA foram dissolvidos em 150 mL de água destilada e deionizada e o pH desta solução aquosa foi ajustado para 3,5 adicionando-se 440  $\mu\text{L}$  de solução aquosa de HCl ( $2 \text{ mol L}^{-1}$ ) ou ajustado para 10,5 adicionando-se 520  $\mu\text{L}$  de solução aquosa de NaOH ( $2 \text{ mol L}^{-1}$ ). Em seguida, 0,98 mL de GMA foram adicionados à mistura reacional a qual foi agitada fortemente por 24 h a 50° C. Após esse período, 10 mL da mistura foram precipitados com 100 mL de acetona. O precipitado, separado do sobrenadante por centrifugação, foi liofilizado e caracterizado por espectroscopia de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ .

Considerando que as modificações nos polímeros podem ocorrer em meios ácido e básico, as seguintes denominações foram estabelecidas para os polímeros modificados:

- PAAc-MA-a, representa o poli(ácido acrílico) modificado em pH 3,5.
- PAAc-MA-b, representa o poli(ácido acrílico) modificado em pH 10,5.
- PVA-MA-a, representa o poli(álcool vinílico) modificado em pH 3,5.
- PVA-MA-b, representa o poli(álcool vinílico) modificado em pH 10,5.

#### 2.2.2.2. Análises de RMN de $^1\text{H}$ e de $^{13}\text{C}$

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN de  $^1\text{H}$ ) e Carbono treze (RMN de  $^{13}\text{C}$ ) foram obtidos em espectrômetro Varian, modelo Mercury Plus BB, 300 MHz, operando a 300,059 MHz para o núcleo de  $^1\text{H}$  e 75,457 MHz para o núcleo de  $^{13}\text{C}$ . Para a obtenção dos espectros, as amostras dos polímeros puros e dos modificados, PVA, PVA-MA, PAAc e PAAc-MA foram solubilizadas separadamente em 1,0 mL de solução de  $\text{D}_2\text{O}$  com 0,05 % de 3-(trimetil-silil) propionato de sódio 2,2,3,3- $\text{d}_4$  (TPS), como referência interna. Foram utilizadas seqüências de pulsos padrões, sendo os principais parâmetros para  $^1\text{H}$ : largura de pulso (pw) de  $90^\circ$  e tempo de reciclagem entre pulsos (d1) de 30 s. Para  $^{13}\text{C}$ : d1 = 1 s e pw =  $30^\circ$ . Também foram obtidos espectros DEPT e bidimensionais HMQC e COSY, os quais foram utilizados como auxílio na atribuição dos deslocamentos químicos ( $\delta$ ) de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ . Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  do GMA foram obtidos utilizando-se como solvente o clorofórmio-D ( $\text{CD}_3\text{Cl}$ ) contendo 0,05 % de tetrametilsilano (TMS) como referência interna.

### 2.3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Os produtos das reações de modificação química (PAAc-MA-a, PAAc-MA-b, PVA-MA-a e PVA-MA-b) foram analisados por espectroscopia de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ . Os resultados destas análises foram discutidos nos 4 tópicos seguintes:

- A modificação química do PAAc em pH 3,5
- A modificação química do PAAc em pH 10,5
- A modificação química do PVA em pH 3,5
- A modificação química do PVA em pH 10,5

#### 2.3.1. A MODIFICAÇÃO QUÍMICA DO PAAc EM pH 3,5

Como discutido anteriormente, o GMA pode reagir por duas vias: (1) a transesterificação e (2) a abertura do anel epóxido. Quando o GMA reage via transesterificação, dois produtos podem ser gerados: o polímero metacrilatado e o glicidol. Quando a reação ocorre por meio da abertura de anel epóxido, dependendo do modo de abertura do anel, o GMA pode ser ligado ao polímero como 3-metacrilóila 1-glicerila ou 3-metacrilóila 2-glicerila (Figura 2.2). Observando a Figura 2.2 fica evidente que a via de reação pode ser caracterizada identificando os sinais de RMN dos hidrogênios do espaçador glicerila ( $\delta$  5,06 ppm e na região de 4,5 a 3,5 ppm). A presença dos sinais dos hidrogênios do espaçador glicerila caracteriza a reação via abertura do anel epóxido. Por outro lado, a ausência dos sinais indica a transesterificação com a produção de GDOL.



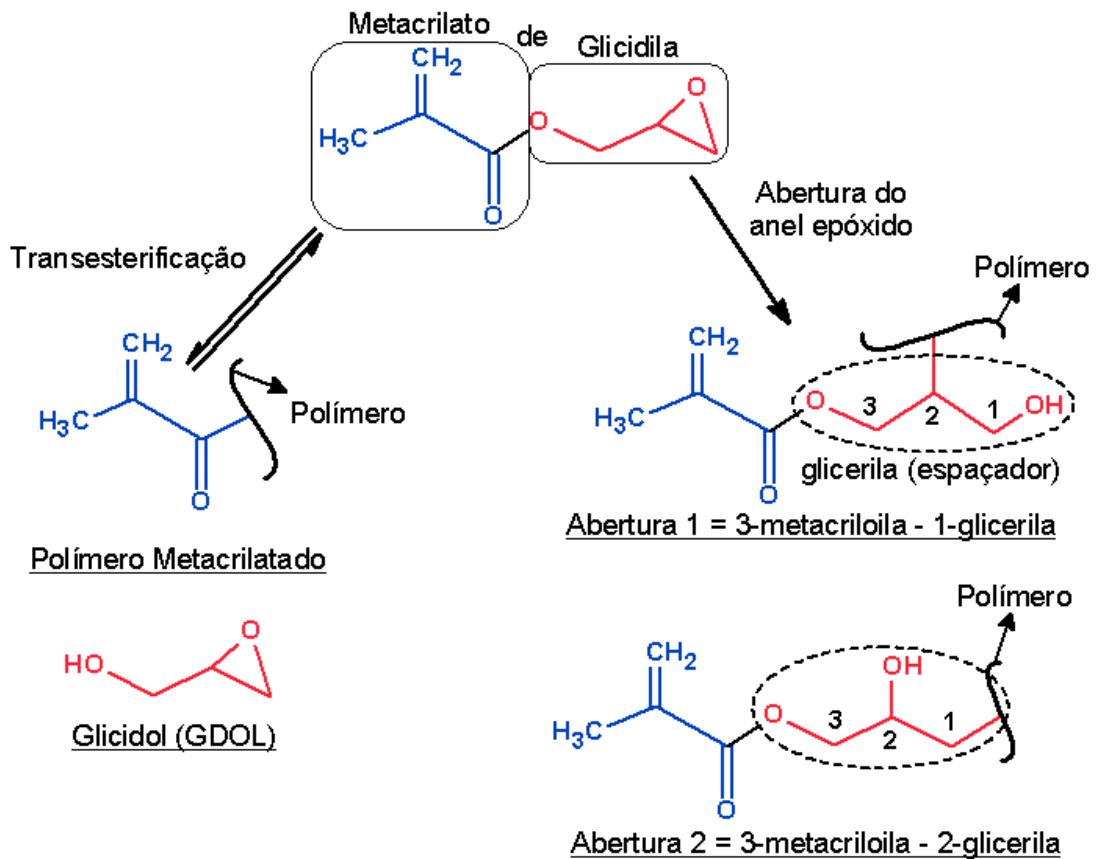


Figura 2.2 – Esquema dos possíveis modos de reação da molécula de GMA.

Os espectros de RMN de  $H^1$  apresentados na Figura 2.3 caracterizam as reações do PAAc e do GMA em pH 3,5 formando o PAAc-MA-a. Os sinais em  $\delta$  6,17 e 5,74 ppm no espectro do PAAc-MA-a caracterizam a presença dos hidrogênios vinílicos,  $\delta$  1,94 ppm corresponde ao sinal dos hidrogênios metílicos e os sinais na regiões  $\delta$  5,06 ppm e 4,02 ppm foram atribuídos a hidrogênios oriundos do espaçador glicerila. A presença desses sinais indica que o acoplamento do GMA ao PAAc ocorre via abertura de anel epóxido. No entanto, esse acoplamento pode gerar dois produtos: o 3-metacrilóila 1-glicerila éster de poli(ácido acrílico) ou 3-metacrilóila 2-glicerila éster de poli(ácido acrílico), ou ambos (conforme mostrado nas estruturas da Figura 2.3).

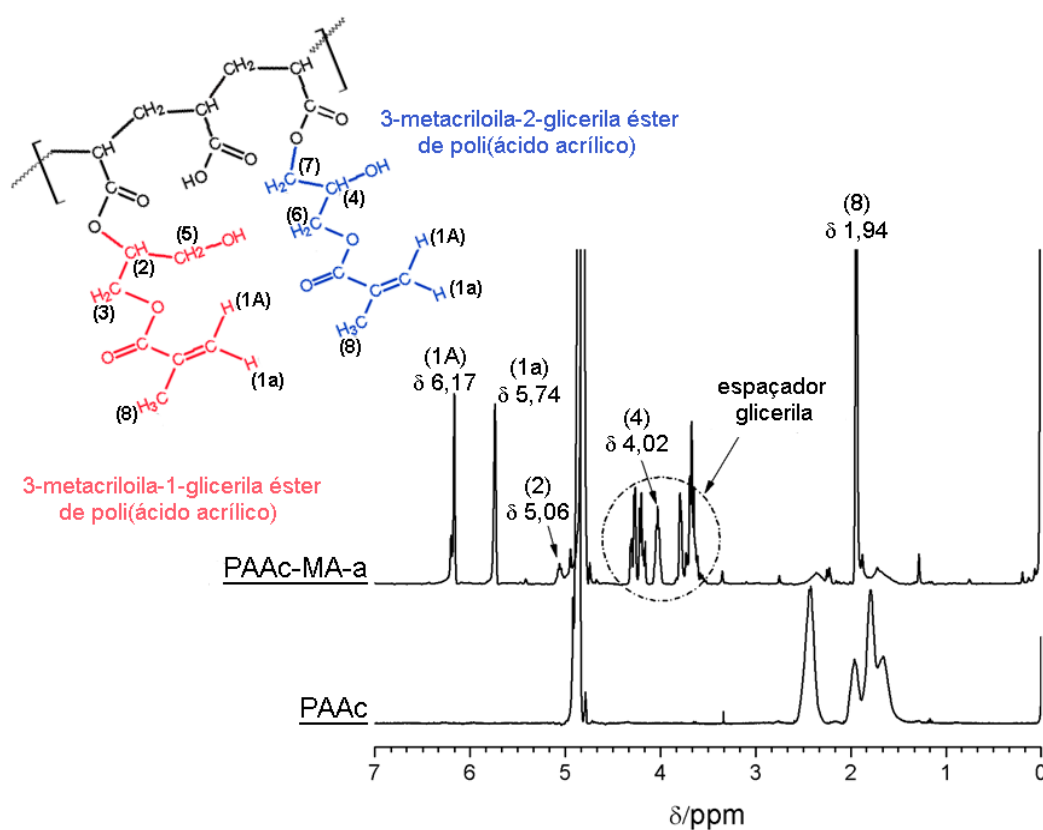


Figura 2.3 - Espectros de RMN de H<sup>1</sup> (300,059 MHz, D<sub>2</sub>O, TPS) do PAAc e PAAc-MA-a, reação em pH 3,5.

Foi realizado um estudo mais detalhado dos espectros na região de  $\delta$  5-3 ppm para determinar a proporção dos produtos gerados (Figura 2.4). Os sinais em  $\delta$  5,06 e  $\delta$  4,02 ppm foram atribuídos à ressonância do hidrogênio ligado ao carbono quiral presente no 3-metacrilóila-1-glicerila éster de poli(ácido acrílico) e no 3-metacrilóila-2-glicerila éster de poli(ácido acrílico), respectivamente. As integrações desses sinais e a razão entre os seus valores foram aproximadamente de 1:8. Isto significa que em pH 3,5 aproximadamente 12,5 % do GMA acoplou-se à estrutura do PAAc como 3-metacrilóila-1-glicerila éster e 87,5 % como do 3-metacrilóila-2-glicerila éster.

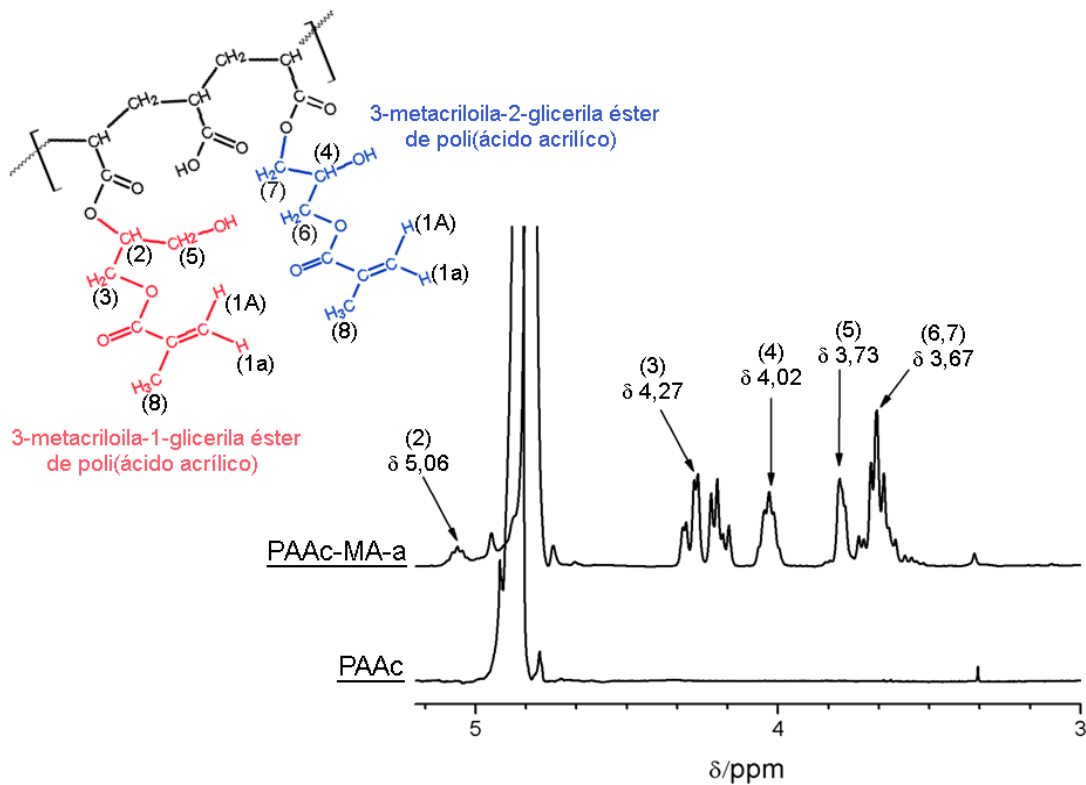


Figura 2.4 – Expansões dos espectros de RMN de  $\text{H}^1$  do PAAc e do PAAc-MA-a, na região de  $\delta$  5-3 ppm.

Também foram realizadas análises de RMN de  $^{13}\text{C}$  do PAAc e do PAAc-MA-a para complementar os estudos de RMN de  $\text{H}^1$ . Os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$ , apresentados na Figura 2.5, também confirmam o acoplamento da molécula de GMA à estrutura do PAAc via abertura de anel epóxido. Verifica-se claramente os sinais dos carbonos vinílicos em  $\delta$  138,8 e 129,9 ppm, dos carbonos metílicos em  $\delta$  23,4 ppm, da carbonila em  $\delta$  172,4 ppm e dos correspondentes ao espaçador glicerila na região de  $\delta$  80 – 60 ppm. Ainda, os sinais em  $\delta$  78,7 e 72,7 ppm são correspondentes as carbonos quirais do 3-metacrilóila-1-glicerila éster e 3-metacrilóila-2-glicerila éster, respectivamente.

Com os resultados das análises dos espectros de RMN de  $\text{H}^1$  e RMN de  $^{13}\text{C}$  ficou evidente que as moléculas de GMA em pH 3,5 acoplam-se ao PAAc via abertura de anel epóxido produzindo aproximadamente 12,5 % do 3-metacrilóila-1-glicerila éster de poli(ácido acrílico) e 87,5 % do 3-metacrilóila-2-glicerila éster de poli(ácido acrílico).

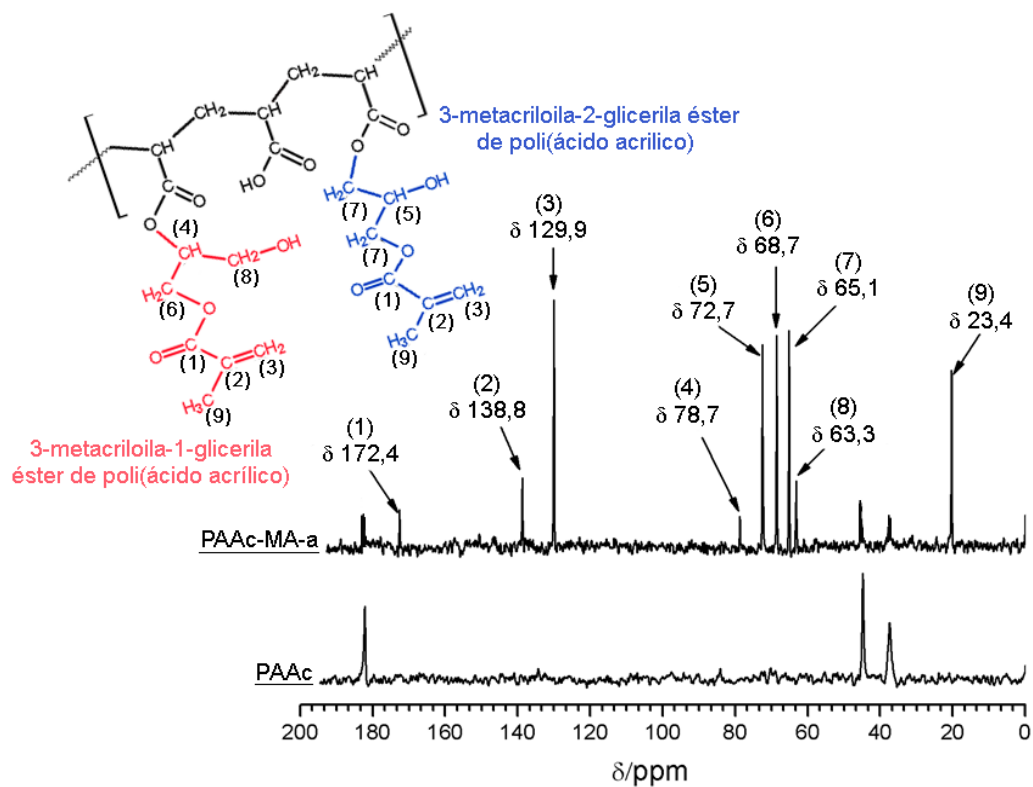


Figura 2.5 - Espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,457 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ , TPS) do PAAc e PAAc-MA-a, reação em PH 3,5.

O esquema das prováveis reações de acoplamento do GMA ao PAAc em solução aquosa de pH 3,5 pode ser visualizado na Figura 2.6. O GMA protonado (p-GMA) reage com o PAAc e a abertura do anel epóxido pode ocorrer por duas rotas possíveis produzindo o 3-metacrilóila-1-glicerila éster e o 3-metacrilóila-2-glicerila éster.

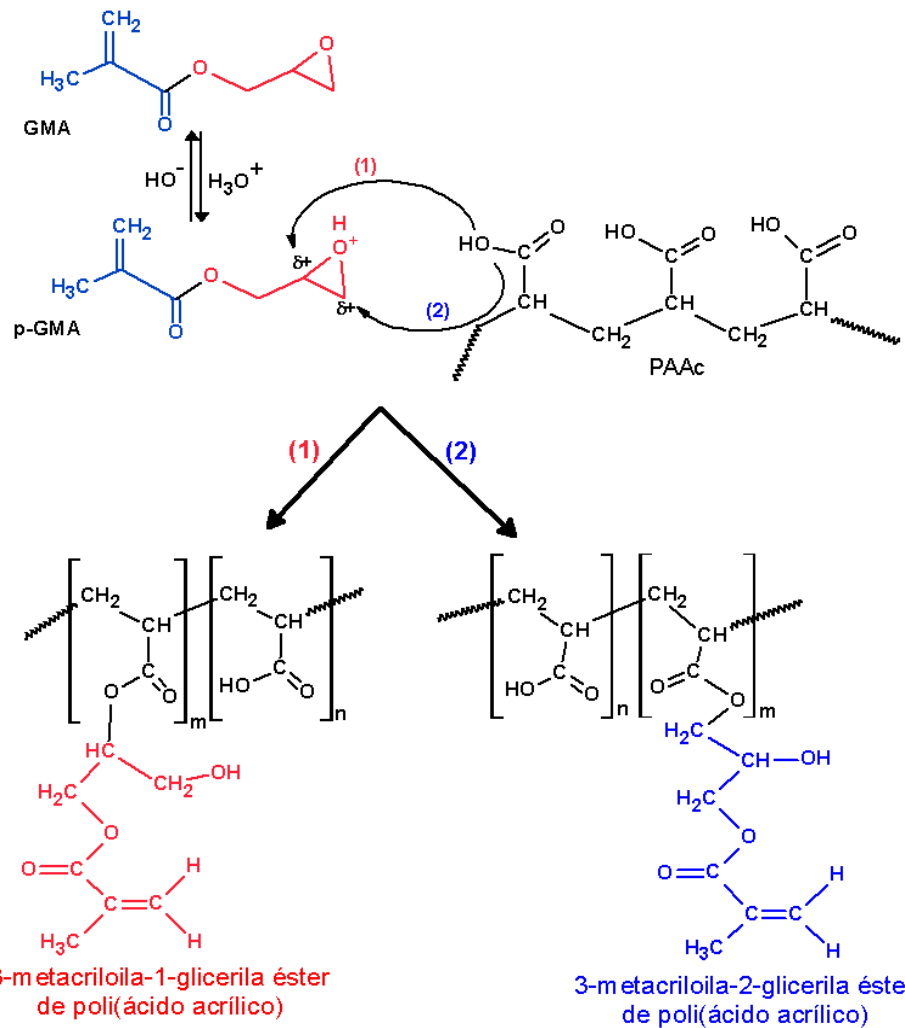


Figura 2.6 - Esquema da reação do GMA com PAAc em pH 3,5. Modos de acoplamento da molécula de GMA ao polímero do PAAc via abertura de anel epóxido.

### 2.3.2. A MODIFICAÇÃO QUÍMICA DO PAAc EM pH 10,5

Não houve mudanças nos espectros de RMN de H<sup>1</sup> e de <sup>13</sup>C do PAAc reagido com o GMA (em pH 10,5), quando comparados aos dos reagentes puros (espectros não apresentados). Este resultado indica que estas condições de reação não favoreceram o acoplamento do GMA ao PAAc.

Segundo Li et al. (2003), o GMA em meio aquoso básico pode-se hidrolisar gerando ácido metacrílico desprotonado (dp-AcMet) e glicidol (GDOL). Em meio fortemente básico o GDOL fica praticamente desprotonado formando dp-GDOL (Figura 2.7). O GDOL se desprotona porque a carga negativa ou densidade eletrônica negativa gerada na molécula

pode ser estabilizada por ressonância. Também, em solução aquosa de pH 10,5 o PAAc está praticamente desprotonado, e denominamos de dp-PAAc. Um grande aumento do pH desloca o equilíbrio para a formação dos três nucleófilos (dp-AcMet, dp-GDOL e o dp-PAAc) e nestas condições a reação parece não se processar.

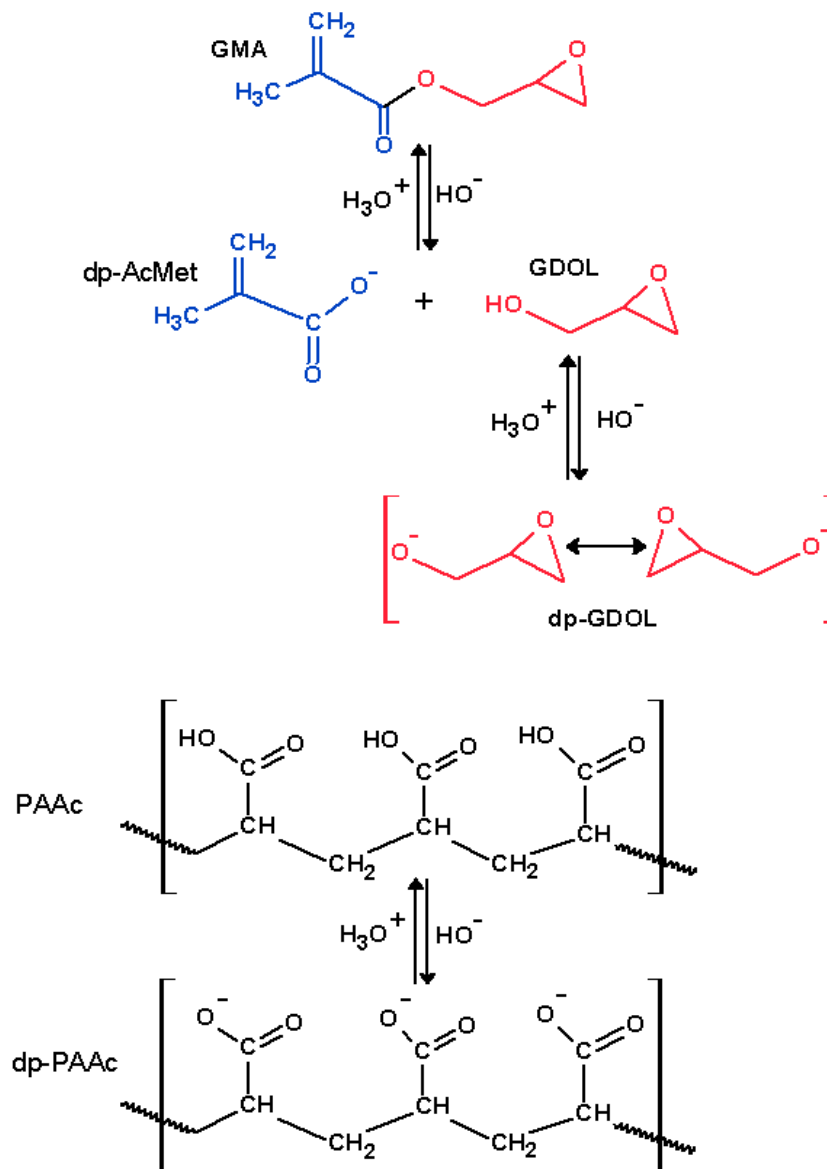


Figura 2.7 - Esquema da hidrólise do GMA e ionização do PAAc. O aumento do pH favorece a formação dos nucleófilos, dp-AcMet, dp-GDOL e dp-PAAc.

Li et al. (2003) descreveram as reações de GMA com SC em pH levemente básico (pH 8,5). Neste caso, foi observado que o GDOL se acopla nos grupos carboxilato (-COO<sup>-</sup>) e sulfato (-SO<sub>3</sub><sup>-</sup>) do SC.

Como já descrito, em pH 10,5 não foi verificado acoplamento do GMA aos grupos carboxilato ( $-\text{COO}^-$ ) do PAAc. Parece existir uma dependência do modo de reação com o pH. A modificação do pH da reação deve causar variações nas concentrações das espécies químicas protonadas e desprotonadas (Figura 2.7). Isto altera e, possivelmente, bloqueia o modo de acoplamento das moléculas de GMA à estrutura do polímero. Se a cinética de reação for dependente da concentração dessas espécies, provavelmente o pH influencia na velocidade de acoplamento das espécies químicas ao PAAc. A diminuição do pH possivelmente restitui a molécula de GMA e, nesta condição em particular, a reação se processa via abertura do anel epóxido, como descrito na secção 2.3.1.

### 2.3.3. A MODIFICAÇÃO QUÍMICA DO PVA EM pH 3,5

A modificação química do PVA com o GMA em pH 3,5 pode ser observada através dos espectros de RMN de  $\text{H}^1$  descritos na Figura 2.8. Os sinais em  $\delta$  6,21, 5,74 e 1,98 ppm caracterizam a presença dos hidrogênios vinílicos e metílicos, oriundos do GMA, na estrutura do PVA-MA-a. Os sinais na região de  $\delta$  4,5 – 3,5 ppm são referentes ao espaçador glicerila e evidenciam que a reação de acoplamento ocorre via abertura de anel epóxido. A sobreposição de sinais na região de  $\delta$  4,5 – 3,5 ppm impossibilitou determinar a proporção das quantidades formadas de éter 3-metacrilóila-1-glicerila de álcool polivinílico e éter 3-metacrilóila-2-glicerila de álcool polivinílico.

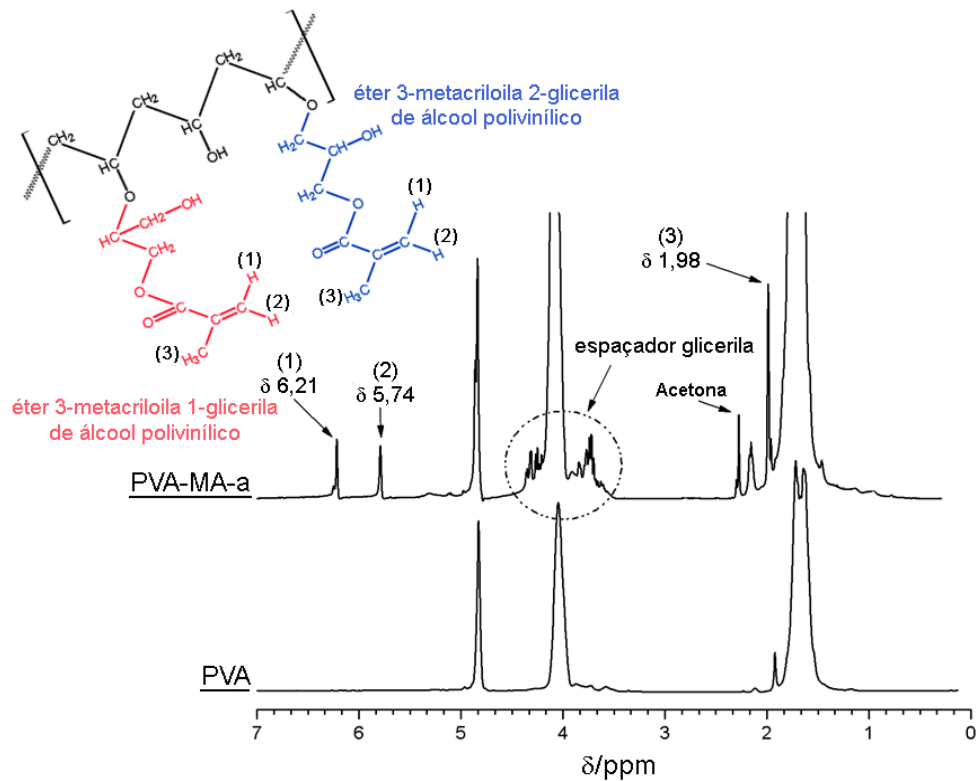


Figura 2.8 - Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  (300,059 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ , TPS) do PVA e do PVA-MA-a, reação em pH 3,5.

Avaliando os espectros de RMN de  $\text{C}^{13}$  (Figura 2.9) do PVA e PVA-MA-a, verifica-se os sinais de ressonância referentes aos carbonos carbonílicos ( $\delta$  178,0 ppm), aos carbonos vinílicos ( $\delta$  138,4 e 130,2 ppm), aos carbonos metílicos ( $\delta$  20,1 ppm) e os sinais dos carbonos do espaçador glicerila na região entre  $\delta$  80-60 ppm. Os sinais em  $\delta$  77,3 e 72,4 ppm são referentes as ressonâncias dos carbonos quirais do éter 3-metacrilóila-1-glicerila de álcool polivinílico e éter 3-metacrilóila-2-glicerila de álcool polivinílico respectivamente. Esses sinais caracterizam, como já verificado nas análises de RMN de  $^1\text{H}$ , que a reação do GMA com grupos alcoóis em soluções aquosa de pH 3,5 ocorre via abertura de anel epóxido.



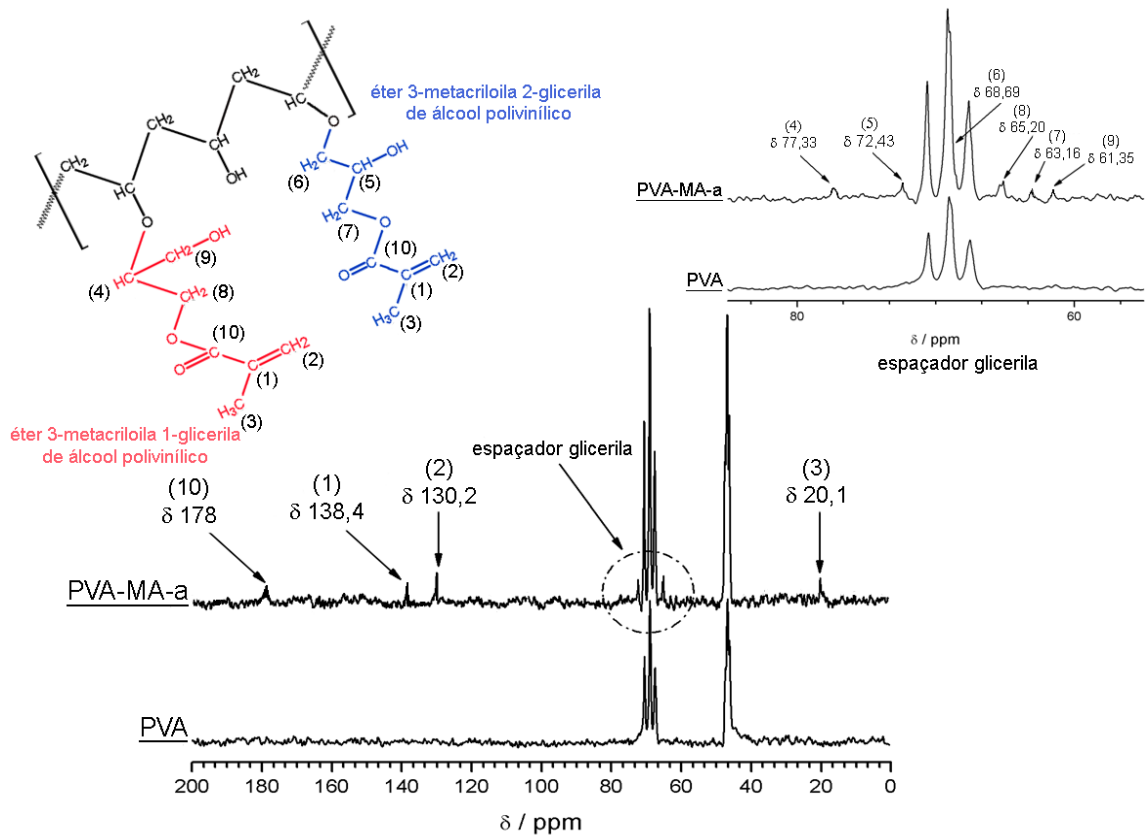


Figura 2.9 - Espectros de RMN de  $\text{C}^{13}$  (75,457 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ , TPS) do PVA e do PVA-MA-a, reação em pH 3,5.

Como resposta à questão elaborada na introdução deste capítulo, conclui-se que o GMA pode, de fato, reagir com grupamentos hidroxilas em soluções aquosa de pH 3,5 via abertura de anel epóxido. Estes resultados complementam os estudos elaborados por van Dijk-Wolthuis et al. (1997) e Li et al. (2003). O esquema da reação está descrito na Figura 2.10. O p-GMA reage com PVA, via abertura do anel epóxido, produzindo éter 3-metacrilóila-1-glicerila de álcool polivinílico e éter 3-metacrilóila-2-glicerila de álcool polivinílico.

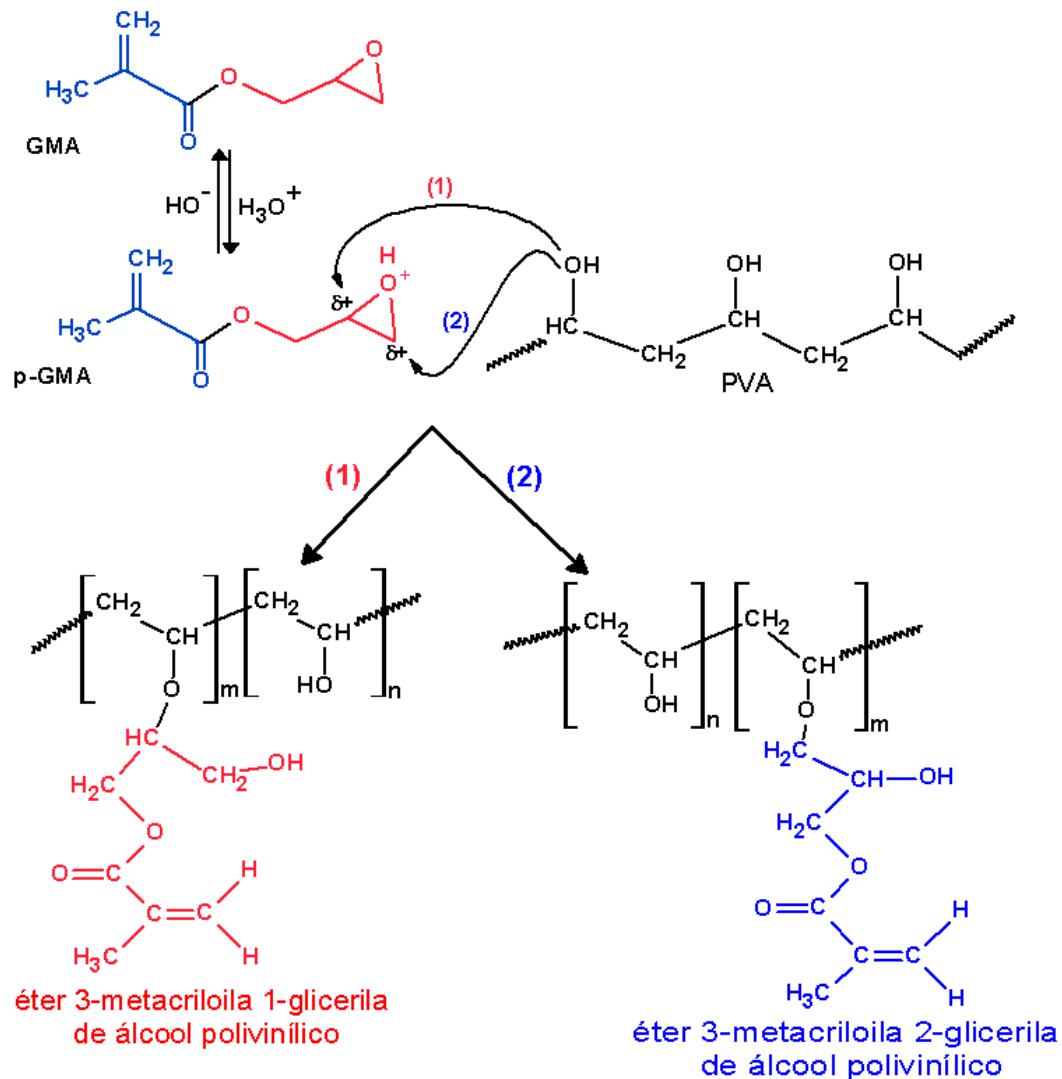


Figura 2.10 - Esquema da reação do GMA com PVA em pH 3,5. O GMA protonado (p-GMA) reage com grupo o hidroxila do PVA produzindo éter 3-metacrilóila-1-glicerila de álcool polivinílico e éter 3-metacrilóila-2-glicerila de álcool polivinílico.

#### 2.3.4. A MODIFICAÇÃO QUÍMICA DO PVA EM pH 10,5

Denominamos de PVA-MA-b o produto da reação de modificação do PVA com GMA em pH 10,5. A modificação química do PVA com GMA em pH 10,5 pode ser caracterizada através dos espectros de RMN de  $H^1$  da Figura 2.11. Os sinais em  $\delta$  6,18, 5,74 e 1,94 ppm indicam a presença dos hidrogênios vinílicos e metílicos, oriundos do GMA, na estrutura do PVA-MA-b. Também, a presença dos sinais dos hidrogênios do espaçador glicerila ( $\delta$  4,5 – 3,5 ppm) indicam que o acoplamento do GMA ocorre via abertura de anel epóxido.

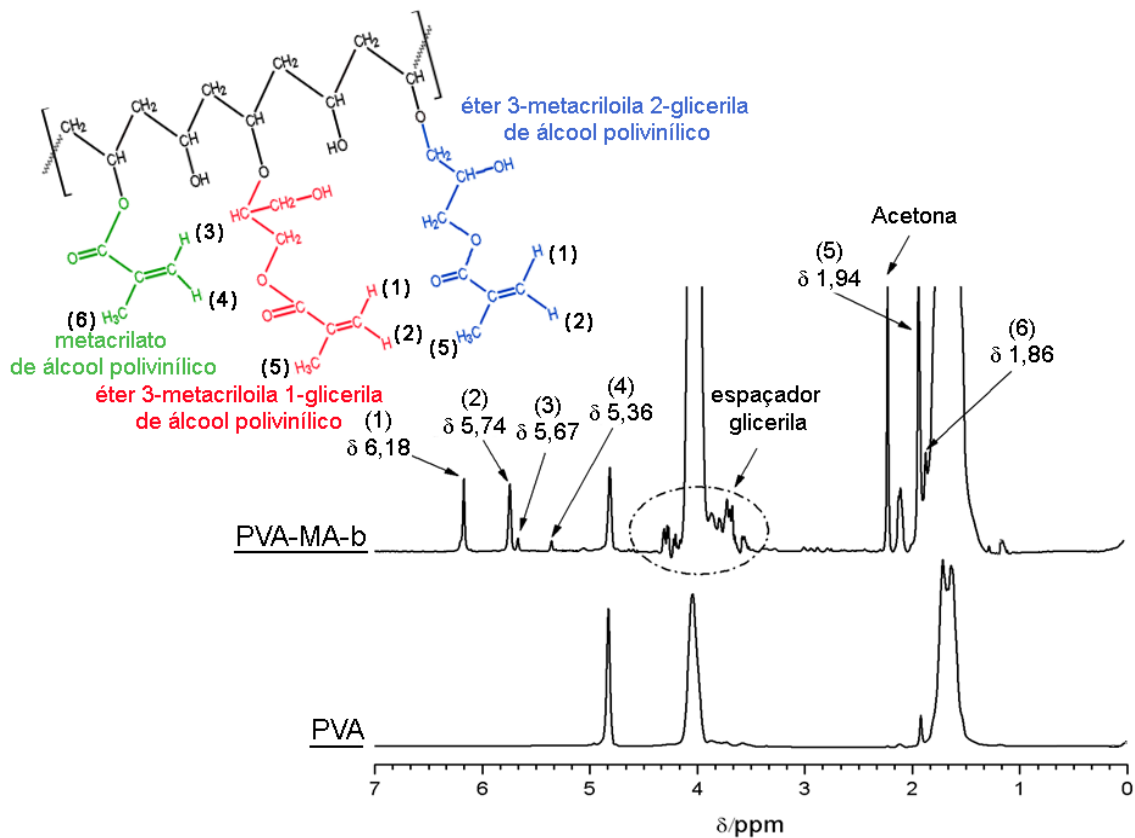


Figura 2.11 - Espectros de RMN de  $H^1$  (300,059 MHz,  $D_2O$ , TPS) do PVA e do PVA-MA-b, reação em pH 10,5.

A sobreposição de sinais na região de  $\delta$  4,5 – 3,5 ppm, não permitiu nesta análise, a determinação das proporções formadas de éter 3-metacrilóila-1-glicerila de álcool polivinílico e de éter 3-metacrilóila-2-glicerila de álcool polivinílico. A presença de sinais em  $\delta$  5,67, 5,36 e 1,86 ppm também foram atribuídos às ressonâncias dos hidrogênios vinílicos e metílicos, mas neste caso, o acoplamento do GMA ocorre via transesterificação produzindo como produto o metacrilato de álcool polivinílico e o GDOL.

A proporção entre a transesterificação e a abertura de anel epóxido foi calculada através da razão entre a soma das áreas dos sinais em  $\delta$  5,67 e 5,36 ppm e a soma das áreas dos sinais em  $\delta$  6,18 e 5,74 ppm. Neste caso, o valor calculado foi de aproximadamente 1:7 (transesterificação/abertura de anel epóxido). Isto significa que o acoplamento do GMA a

estrutura do PVA em pH 10,5 ocorre 14,3 % via transesterificação e 85,7 % via abertura de anel epóxido, aproximadamente.

A modificação química do PVA com o GMA em pH 10,5 também foi caracterizada por RMN de  $C^{13}$  (Figura 2.12).

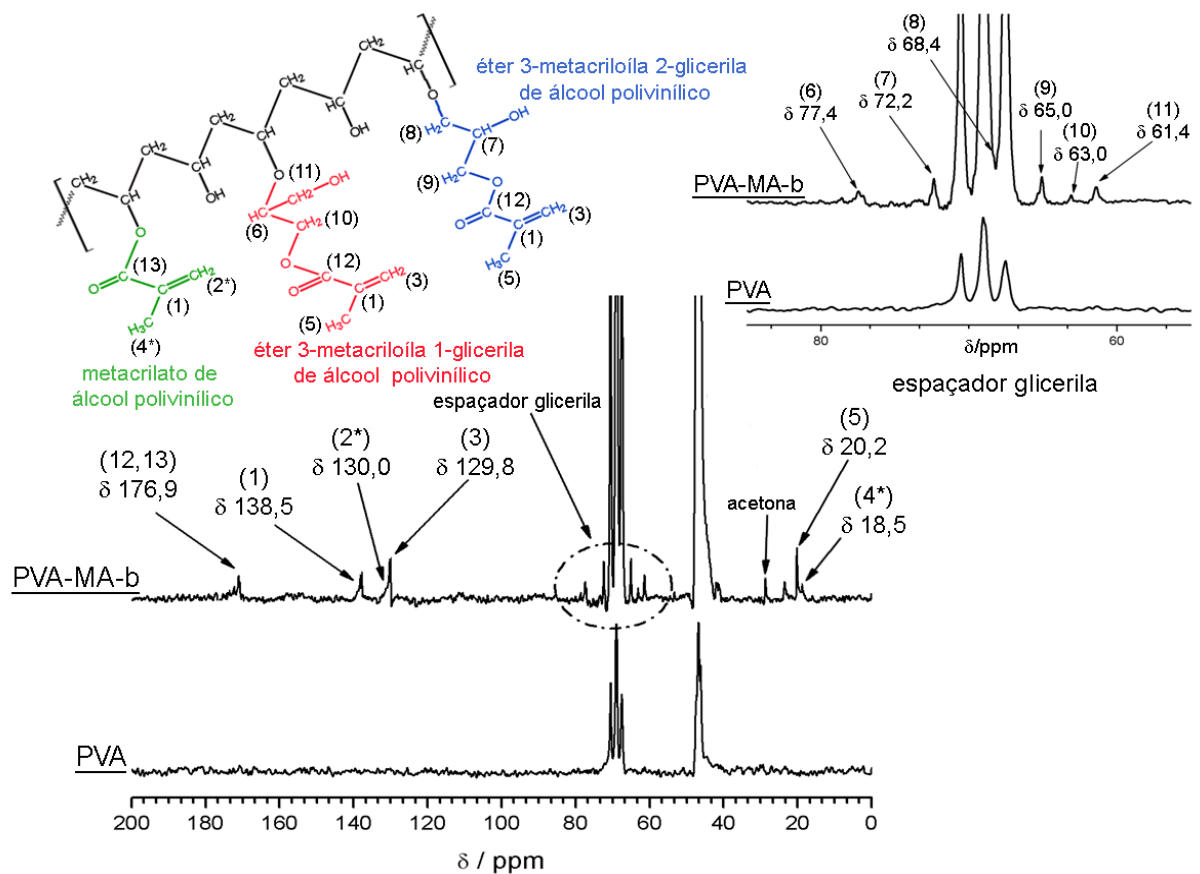


Figura 2.12 - Espectros de RMN de  $^{13}C$  (75,457 MHz,  $D_2O$ , TPS) do PVA e do PVA-MA-b, reação em pH 10,5.

A presença de sinais dos carbonos do espaçador glicerila caracterizam o acoplamento do GMA via abertura do anel epóxido. Os sinais em  $\delta$  77,4 e 72,2 ppm foram atribuídos aos carbonos quirais pertencentes ao éter 3-metacrilóila-1-glicerila de álcool polivinílico e ao éter 3-metacrilóila-2-glicerila de álcool polivinílico, respectivamente. O sinal em  $\delta$  18,5 ppm é referente ao carbono metílico do metacrilato de álcool polivinílico, e caracteriza o acoplamento do GMA ao PVA via transesterificação.

Das análises dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ , conclui-se que o GMA reage com o PVA via transesterificação e via abertura de anel epóxido 1:7 (transesterificação/abertura de anel epóxido) em soluções aquosa de pH 10,5. O esquema das prováveis rotas de acoplamento do GMA ao PVA pode ser visualizado na Figura 2.13. Em solução aquosa de pH 10,5 parte das hidroxilas do PVA são desprotonadas e geram etóxidos. Os etóxidos reagem com GMA pelas rotas (1), (2) e (3). Na rota (1) o etóxido ataca o anel epóxido do GMA produzindo éter 3-metacrilóila-1-glicerila de álcool polivinílico. Na rota (2) o etóxido ataca o anel epóxido do GMA e produz éter 3-metacrilóila-2-glicerila de álcool polivinílico. Na rota (3) o etóxido ataca a carbonila do GMA produzindo metacrilato de álcool polivinílico e GDOL.

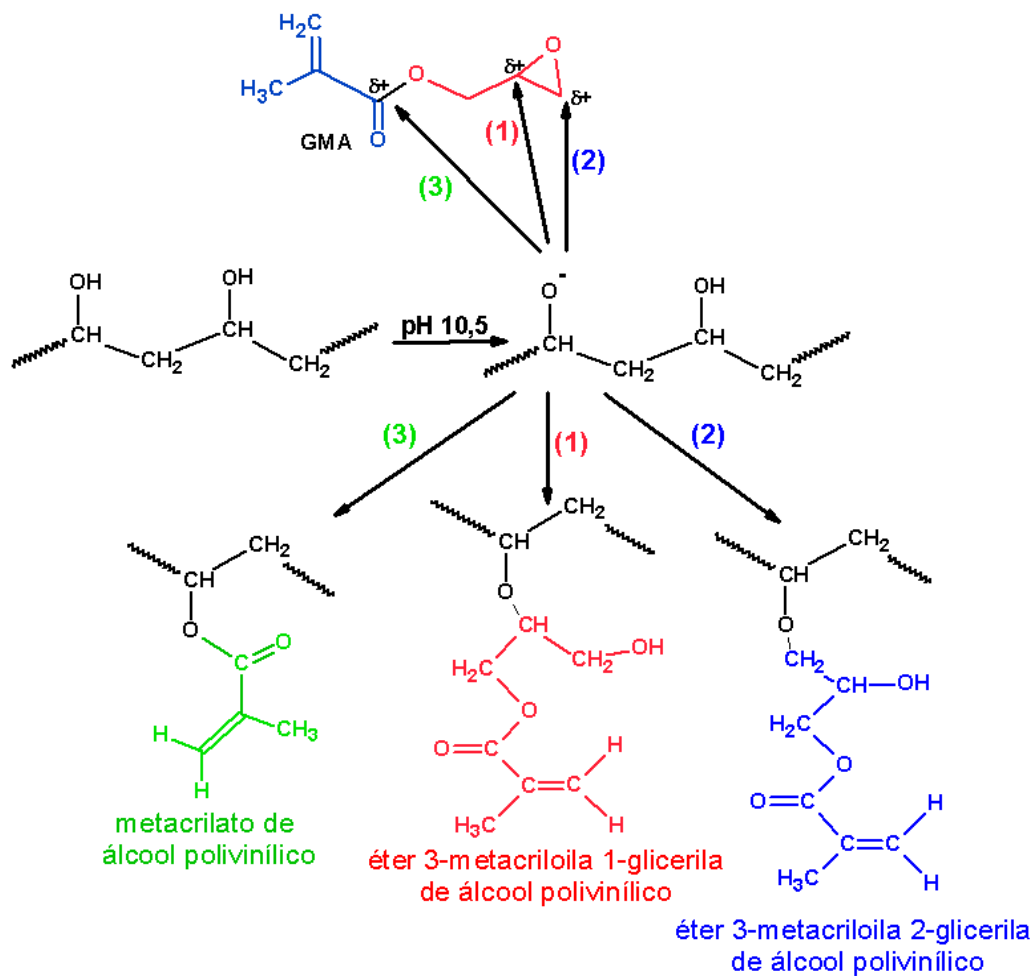


Figura 2.13 - Esquema da reação do GMA e PVA em solução aquosa pH 10,5.

## 2.4. CONCLUSÃO

Em solução aquosa, as reações de GMA com grupos ácidos (-COOH) e alcoóis (-OH) são dependentes do pH. Em pH 3,5, o GMA reage tanto com os grupos alcoóis quanto com os grupos carboxílicos via abertura do anel epóxido. Já em pH 10,5 o GMA sofre hidrólise e a reação se processa somente com os grupos alcoóis ocorrendo tanto por abertura do anel epóxido quanto por transesterificação, sendo preferencialmente por abertura do anel epóxido.

## CAPÍTULO 3

# DESENVOLVIMENTO DE HIDROGÉIS pH-RESPONSIVOS CONSTITUÍDOS DE GOMA ARÁBICA MODIFICADA COM METACRILATO DE GLICIDILA

### 3.1. INTRODUÇÃO

#### 3.1.1. GOMA ARÁBICA (GA)

A GA, também chamada de Goma Acácia, é uma resina gomosa obtida a partir dos troncos e dos ramos da *Acacia Senegal* ou da *Acacia seyal*. Recentemente Renard et al. (2006) utilizaram a cromatografia por exclusão de tamanho acoplada a detector multi-ângular de luz espalhada (HPSEC-MALLS), bem como outras técnicas complementares, e identificaram três principais frações de espécies moleculares no exsudato da GA:

- Fração de arabinogalactano-peptídeos (F1)
- Fração de arabinogalactano-proteína (F2)
- Fração glicoprotéica (F3)

As frações F1 e F2 apresentaram massas moleculares médias,  $\bar{M}_w$ , de  $2,86 \times 10^5$  e  $1,86 \times 10^6 \text{ g mol}^{-1}$ , respectivamente, com baixo índice de polidispersidade ( $M_w/M_n \approx 1,3$ ). A fração F3 apresentou três sub-frações com massas moleculares média,  $\bar{M}_w$ , de  $2,67 \times 10^6$ ,  $7,76 \times 10^5$  e  $2,95 \times 10^5 \text{ g mol}^{-1}$  com baixos índices de polidispersidade (1,13, 1,04 e 1,01). Estima-se que as extensões das cadeias principais de polipeptídeos nas frações F1, F2 e F3 são de 43, 2253 e 4443 resíduos de aminoácidos respectivamente. Os aminoácidos mais comuns nas frações F1 e F2 são a hidroxiprolina e serina, enquanto que, na fração F3 predominam a hidroxiprolina, asparagina e ácido aspártico.

A parte sacarídea da GA é constituída principalmente de arabina, uma mistura complexa de sais de cálcio, magnésio e potássio do ácido arábico (RENARD et al., 2006). O ácido arábico é um polissacarídeo complexo e sua hidrólise produz D-galactose ( $\approx 40$  % de resíduos), L-arabinose ( $\approx 24$  %), L-ramnose ( $\approx 13$  %) e dois ácidos urônicos, o ácido D-glucurônico ( $\approx 21$  %) e o ácido 4-O-metil-D-glucurônico ( $\approx 2$  %), responsáveis pelo caráter poli-aniônico da GA (SANCHEZ et al., 2002; IDRIS et al., 1998).

Por ser um hidrocolóide, a GA é extremamente solúvel em água, podendo formar soluções em diversas concentrações. As soluções de GA possuem baixa viscosidade e boa estabilidade numa faixa de pH de 2 a 10 (MERCK INDEX, 1996). Estas propriedades contribuem para que a GA seja um excelente emulsificante, podendo ser utilizada para aumentar a estabilidade de emulsões de proteínas que exigem baixa viscosidade (IBANOGLU, 2002; DICKINSON, 2003). A GA é atóxica e é extensivamente utilizada em formulações farmacêuticas, bem como na maioria das categorias de alimentos processados, principalmente em produtos doces (LEUNG, 1980). Estudos recentes têm demonstrado que a GA possui efeito protetor contra hepatotoxicidade induzida por acetaminofeno em ratas. Esta proteção está relacionada com a diminuição do estresse oxidativo (GAMAL EL-DIN, 2003).

As justificativas da escolha da GA como material para o desenvolvimento de hidrogel são: facilidade de acesso, baixa toxicidade do polissacarídeo e por ser um material de uso já consagrado nas indústrias farmacêuticas e de alimentos.



### 3.1.2. UTILIZAÇÃO DE POLISSACARÍDEOS MODIFICADOS NO DESENVOLVIMENTO DE HIDROGÉIS PARA USO FARMACÊUTICO

A maioria dos polímeros naturais, como os encontrados na dieta, são preferencialmente utilizados em relação aos materiais sintéticos para liberação de fármacos, pois possuem maior disponibilidade e são mais susceptíveis à biodegradação. Em vista disso, nos últimos anos, uma atenção particular tem sido dada aos dispositivos de liberação de fármacos baseados em polissacarídeos (NA et al., 2003; MORIMOTO et al., 2005; ATYABI et al. 2005). No entanto, a alta solubilidade dos polissacarídeos em meio aquoso é responsável geralmente pela liberação prematura de solutos dos sistemas de liberação. Polímeros naturais como dextrana (HOVGAARD et al., 1995), pectina (MUNJERI et al., 1997), goma guar (GLICO-KABIR et al., 1998), e inulina (VERVOORT et al., 1997), tem sido quimicamente modificados na tentativa de alcançar as aplicações desejadas. Após a modificação química os polissacarídeos são quimicamente ou fisicamente reticulados para eliminar ou reduzir sua solubilidade em soluções aquosas e, conseqüentemente, prevenir a liberação prematura do soluto. Os hidrogéis preparados através da reticulação química de polissacarídeo modificado apresentam um alto potencial para aplicação como sistemas de liberação, principalmente como sistema de liberação colo-específico, devido à sua susceptibilidade à biodegradação pela microflora bacteriana presente no ambiente colônico (DEFAYE et al., 1986; REDDY et al., 1999; SINHA et al., 2001; CAVALCANTI et al., 2002).

A modificação de polissacarídeos através da inserção de metacrilato de glicidila (GMA) utilizando dimetil-sulfóxido (DMSO) como solvente tem sido um procedimento comum, como citado brevemente nas literaturas (VAN DIJK-WOLTHUIS et al., 1995, 1997; FERREIRA et al, 2000; REIS et al., 2003; GUILHERME et al., 2005a). Este método consiste na adição de grupos vinílicos oriundos do GMA à estrutura dos polissacarídeos possibilitando

posteriores reações de reticulação química (GUILHERME et al., 2005b). Entretanto, a Goma Arábica (GA), que apresenta propriedades interessantes para ser utilizada como biomaterial, não pode ser modificada em DMSO por não possuir solubilidade nesse solvente (MCNAMEE et al., 2001; IBANOGLU, 2002). Considerando o potencial de aplicação da GA, Reis et al. (2006) modificou a GA com GMA em solução contendo mistura de DMSO/H<sub>2</sub>O na proporção de 60:40 respectivamente. Os hidrogéis desenvolvidos são pH-responsivos e apresentam menor grau de hidratação e velocidade de intumescimento em fluídos com baixos valores de pH. Estas propriedades possibilitaram a estas matrizes de hidrogéis potencial para serem utilizadas como sistemas orais de liberação controlada de soluto. No entanto, embora este estudo tenha gerado resultados importantes, um novo procedimento de modificação química de polissacarídeo com GMA foi desenvolvido com base nos resultados descritos no Capítulo 2. Nesse novo procedimento de modificação química não se utiliza solventes orgânicos tóxicos e isto traz vantagens econômicas, toxicológicas e ambientais.

No presente capítulo são discutidos: (1) a reação de modificação química da GA em solução aquosa; (2) as sínteses e caracterização espectroscópicas dos hidrogéis a base de GA modificada; (3) e os estudos de intumescimento *in vitro* dos hidrogéis a base de GA modificada.

## 3.2. MATERIAIS E MÉTODOS

### 3.2.1. MATERIAIS

Goma Arábica (GA, CAS: 9000-01-5, Company – Sudan); metacrilato de glicidila (GMA, 97 %, CAS: 106-91-2, Aldrich); álcool etílico (99,5 %, CAS: 60-17-5, Nuclear); persulfato de sódio (SPS, 99 %, CAS: 7775-27-1, Vetec); ácido clorídrico (HCl, 36,5 -38 %, CAS: 7647-01-0, Nuclear); N, N-dimetilacrilamida (DMAAm, 99 %, CAS: 2680-03-7, Aldrich); ácido metacrílico (AcMet, 99 %, CAS: 79-41-4, Aldrich).

### 3.2.2. MODIFICAÇÃO QUÍMICA DA GA EM SOLUÇÃO AQUOSA COM GMA

Foram solubilizados 75 g de GA em 500 mL de água destilada e deionizada a 65 °C. Após a solubilização, foi adicionado à mistura um volume de HCl concentrado até obter o pH 3,5. Em seguida, foram adicionados 6,04 mL de GMA o qual reagiu com a GA por 12 h na temperatura de 65 °C e agitação constante. Após, a GA modificada, denominada de GAM, foi precipitada em 1 L de etanol e filtrada em condição de pressão reduzida. Finalmente, o precipitado foi liofilizado durante 12 h. O material sólido obtido da liofilização é a GAM e foi posteriormente utilizada para a síntese dos hidrogéis, como descrito a seguir.

### 3.2.3. SÍNTESES DOS HIDROGÉIS

Foram desenvolvidas duas classes de hidrogéis de GAM: (1) Os constituídos somente de GAM; (2) os constituídos de GAM copolimerizado com monômeros acrílicos. Neste caso, os monômeros utilizados foram o DMAAm e AcMet.

(1) Na síntese de hidrogéis constituídos somente de polissacarídeo modificado, primeiramente a GAM (15 % m/v) foi dissolvida em solução aquosa contendo 10 mmol L<sup>-1</sup> de

persulfato de sódio (SPS). Após a dissolução, a mistura foi colocada num molde cilíndrico e aquecido a 75 °C por 30 min. Os cilindros de hidrogéis foram retirados dos moldes, purificados com água destilada-deionizada por 24 h e secos em temperatura ambiente até obter massa constante. Denominamos esses hidrogéis de H-GAm(100) que são hidrogéis contendo 100 % de GAm.

(2) Na síntese de hidrogéis constituídos de GAm copolimerizado com monômeros acrílicos, a GAm foi dissolvida em água, seguida pela adição de quantidades desejadas dos monômeros acrílicos (DMAAm e AcMet) e 10 mmol L<sup>-1</sup> de SPS. A concentração final da solução foi de 15 % m/v em (GAm+DAAm+AcMet). A mistura foi então colocada no molde cilíndrico e aquecida a 75 °C por 30 min, para reticulação. Foi formado um gel consistente. Os cilindros de hidrogéis, assim confeccionados, foram purificados em água destilada-deionizada por 24 h e secos em temperatura ambiente até obter massa constante. Foram desenvolvidas duas formulações de diferentes proporções mássicas para os hidrogéis de GAm copolimerizado com os monômeros acrílicos. Utilizamos as seguintes denominações para esses hidrogéis:

- H-GAm(75-15-10): que representa os hidrogéis a base de GAm contendo 75 % de GAm, 15 % de DMAAm e 10 % de AcMet, em massa.
- H-GAm(60-30-10): que representa os hidrogéis a base de GAm contendo 60 % de GAm, 30 % de DMAAm e 10 % de AcMet, em massa.

### 3.2.4. CARACTERIZAÇÃO QUÍMICA POR ESPECTROSCOPIA DE FTIR

Espectros de FTIR de amostras de GA, GMA, GAM e hidrogéis a base de GAM (H-GAM) foram realizados em espectrofotômetro Bomem FTIR, modelo MB 100. Amostras pulverizadas foram preparadas em pastilhas de KBr. Para obter uma resolução de  $2\text{-cm}^{-1}$ , foram feitas 128 varreduras para cada espectro.

### 3.2.5. CARACTERIZAÇÃO QUÍMICA POR ESPECTROSCOPIA DE RMN DE $^1\text{H}$ E RMN DE $^{13}\text{C}$

Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$  foram obtidos em espectrofotômetro Varian, modelo Mercury Plus BB, 300 MHz, operando a 300,059 MHz para o núcleo de  $^1\text{H}$  e 75,457 MHz para o núcleo de  $^{13}\text{C}$ . Para a obtenção dos espectros, as amostras de GA e GAM foram solubilizadas separadamente em 1,0 mL de solução de  $\text{D}_2\text{O}$  com 0,05 % de 3-(trimetilsilil) propionato de sódio 2,2,3,3- $\text{d}_4$  (TPS), como referência interna. Foram utilizadas seqüências de pulsos padrão, sendo os principais parâmetros para  $^1\text{H}$ : largura de pulso (pw) de  $90^\circ$  e tempo de reciclagem entre pulsos (d1) de 30 s. Para  $^{13}\text{C}$ : d1 = 1 s e pw =  $30^\circ$ . Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  do GMA foram obtidos utilizando-se como solvente o clorofórmio-D ( $\text{CD}_3\text{Cl}$ ) contendo 0,05 % de tetrametilsilano (TMS) como referência interna.

### 3.2.6. ESTUDOS DE INTUMESCIMENTO

#### **3.2.6.1. Determinação do índice de intumescimento no equilíbrio ( $I_e$ ) e sua dependência com o pH e força iônica**

Os valores de  $I_e$  dos hidrogéis de GAM foram determinados em ensaios de intumescimento *in vitro* a  $37^\circ\text{C}$ . Como descrito no Capítulo 1, o  $I_e$  é um parâmetro que relaciona a massa de fluído absorvida pelo hidrogel com a massa de hidrogel seco e pode ser determinado através da Equação 1.17, descrita no Capítulo 1. O objetivo desse estudo foi

avaliar como os valores de  $I_e$  dos hidrogéis de GAm e de GAm copolimerizado com DAAM e AcMet são influenciados pela variação de pH e força iônica ( $\mu$ ). Para isso, foi elaborado um planejamento fatorial  $2^2$  completo tipo estrela com ponto central. Os níveis e os fatores dos ensaios de intumescimento envolvidos neste fatorial estão descritos nas Tabelas 3.1 e 3.2. O valor médio do  $I_e$ , denominado de  $I_{em}$ , foi calculado a partir de três medidas experimentais ( $n = 3$ ) para cada condição de pH e de  $\mu$ . Utilizando um programa de cálculo estatístico apropriado, foi possível calcular os efeitos principais e de interações dos fatores pH e  $\mu$  nos valores de  $I_{em}$ , bem como os respectivos resultados estatísticos a partir da ANOVA.

**Tabela 3.1– Os fatores e os níveis selecionados, para o projeto fatorial  $2^2$  completo, tipo estrela e com ponto central (0).**

Fatores	Unidades	Tipo	Níveis				
			(-2)	(-1)	(0)	(+1)	(+2)
Força Iônica ( $\mu$ )	mol Kg <sup>-1</sup>	Numérico	0,1	0,125	0,15	0,175	0,2
pH		Numérico	2	4	6	8	10

**Tabela 3.2 – Planejamento fatorial  $2^2$  completo, tipo estrela e com ponto central (0). Será analisado a contribuição dos fatores (pH e  $\mu$ ) aos valores de  $I_{em}$  dos hidrogéis.**

Medidas	Fatores	
	pH	$\mu$ (mol Kg <sup>-1</sup> )
01	4,0 (-1)	0,125 (-1)
02	4,0 (-1)	0,175 (+1)
03	8,0 (+1)	0,125 (-1)
04	8,0 (+1)	0,175 (+1)
05	2,0 (-2)	0,150 (0)
06	10,0 (+2)	0,150 (0)
07	6,0 (0)	0,100 (-2)
08	6,0 (0)	0,200 (+2)
09 (C)	6,0 (0)	0,150 (0)
10 (C)	6,0 (0)	0,150 (0)
11 (C)	6,0 (0)	0,150 (0)
12 (C)	6,0 (0)	0,150 (0)

### 3.2.6.2. Determinação do mecanismo de intumescimento dos hidrogéis de GAm

Foi realizada a determinação do mecanismo de intumescimento dos hidrogéis de GAm em função do pH e  $\mu$  seguindo as condições estabelecidas no planejamento fatorial descrito na seção 2.6.1. Foram medidas as massas de fluído absorvido pelo hidrogel em função do tempo  $t$ . Para isso, cilindros de hidrogéis secos foram imersos em solução tampão com pH e  $\mu$  específica. Assim, utilizando a equação semi-empírica, Equação 3.1, foi possível determinar o mecanismo de absorção de fluído nos hidrogéis (RITGER e PEPPAS, 1987; BRAZEL e PEPPAS, 1999; KIM et al., 2003).

$$Fi = \frac{m_t - m_s}{m_e - m_s} = kt^n \quad (3.1)$$

Aqui, o termo  $m_t$  é a massa de hidrogel intumescido no tempo  $t$ ,  $m_s$  representa a massa do hidrogel seco e  $m_e$  simboliza a massa de hidrogel intumescido até o equilíbrio. O termo  $Fi$  representa a fração de fluído absorvida pelo hidrogel em um tempo  $t$ . O termo  $k$  é uma constante dependente das características estruturais do hidrogel e  $n$  é um expoente que descreve o mecanismo de intumescimento do hidrogel. Os valores  $n$  para as diferentes formas geométricas do hidrogel e seus respectivos mecanismos de intumescimento estão descrito na Tabela 3.3. É importante descrever que a equação semi-empírica é valida somente nos 60 % iniciais da quantidade máxima de fluído absorvido, ou seja, até  $Fi \approx 0,6$ .

**Tabela 3.3 – Os valores do expoente  $n$  e os mecanismos de intumescimento para matrizes poliméricas de diferentes formas geométricas.**

Valores do expoente $n$			Mecanismos de Intumescimento
Blocos	Cilindros	Esferas	
0,50	0,45	0,43	Difusão Fickiana
$0,50 < n < 1,0$	$0,45 < n < 0,85$	$0,43 < n < 0,85$	Transporte Anômalo (não Fickiano)
1,0	0,85	0,85	Relaxamento macromolecular

### 3.3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

#### 3.3.1. CARACTERIZAÇÃO DA MODIFICAÇÃO QUÍMICA POR ESPECTROSCOPIA DE FTIR

Na Figura 3.1 têm-se os espectros de FTIR da GA, GMA e da GAm. A banda em  $1712\text{ cm}^{-1}$  no espectro de GAm foi atribuída ao estiramento da carbonila (C=O) do grupo éster conjugado oriundo da estrutura do GMA. Também a discreta mudança no espectro da GAm na região em  $1630\text{ cm}^{-1}$  foi atribuída às vibrações dos carbonos vinílicos (C=C) originários do GMA. As diferenças espectrais entre a GA e GAm caracterizam a modificação química da GA.

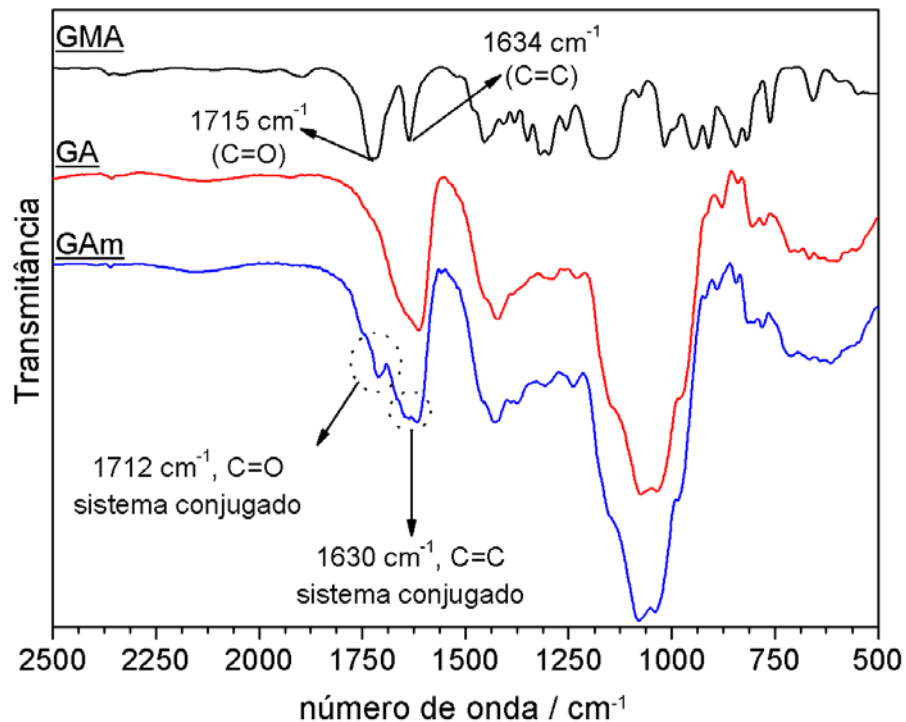


Figura 3.1 - Espectros das transmissâncias de FTIR do GMA, GA e GAm.

#### 3.3.2. CARACTERIZAÇÕES DA MODIFICAÇÃO QUÍMICA POR ESPECTROSCOPIAS DE RMN DE $^1\text{H}$ E RMN DE $^{13}\text{C}$ .

Na Figura 3.2 observam-se os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  da GA, GMA e GAm. Os sinais em  $\delta$  6,20 e 5,79 ppm, observados no espectro da GAm, foram atribuídos a hidrogênios



vinílicos do grupamento metacrilóila. O sinal em  $\delta$  1,96 ppm foi relacionado com os hidrogênios metílicos do grupamento metacrilóila. O sinal em  $\delta$  3,32 ppm foi atribuído ao hidrogênio do carbono quiral presente na estrutura 3-metacrilóila-1-glicerila. A presença deste sinal característico no espaçador glicerila caracteriza que a reação ocorre via abertura de anel epóxido.

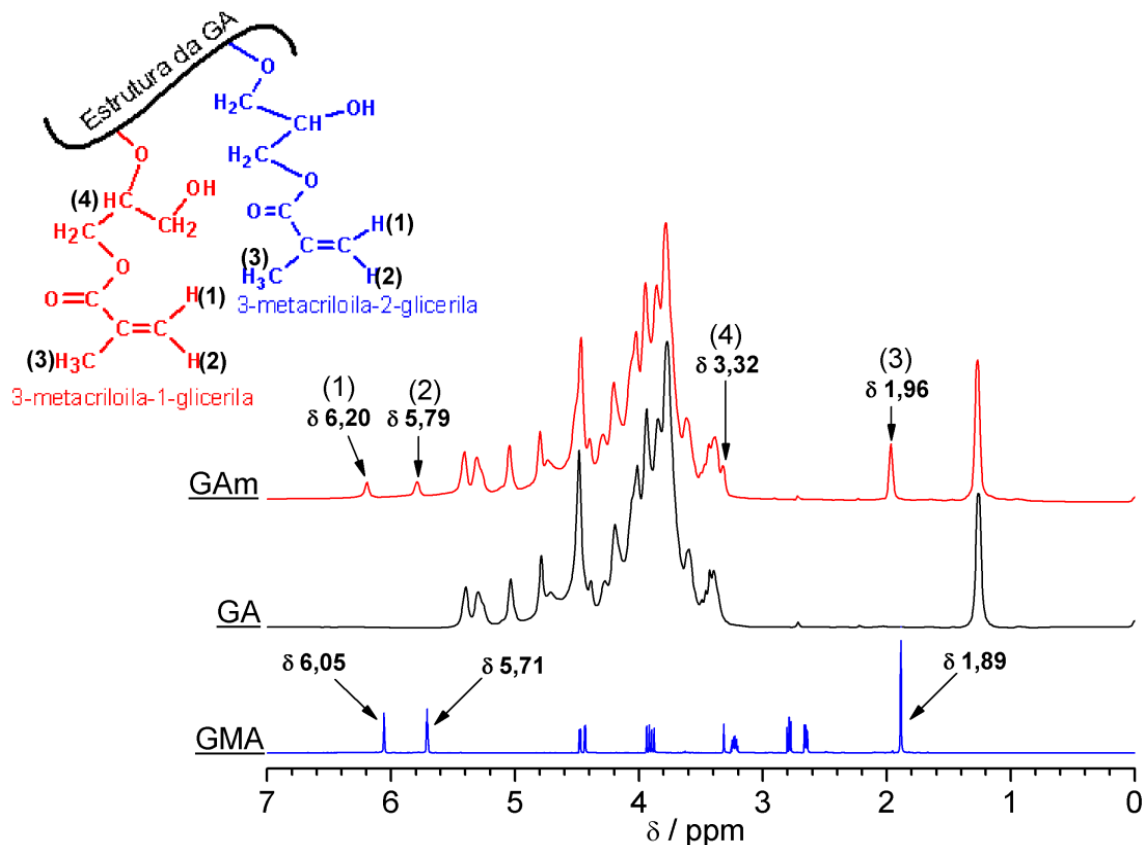


Figura 3.2 – Os espectros de RMN de  $H^1$  da GA e GAm foram realizados em  $D_2O$ . (hidrogênios vinílicos:  $\delta$  6,20 e 5,79 ppm; hidrogênios metílicos:  $\delta$  1,96 ppm; hidrogênio referente ao espaçador glicerila:  $\delta$  3,32 ppm). O espectro de RMN de  $H^1$  do GMA foi realizado em  $CDCl_3$

A modificação da GA com GMA também foi confirmada por análises de RMN de  $^{13}C$ . Na Figura 3.3 os sinais em  $\delta$  138,52 e 130,41 ppm foram atribuídos aos carbonos vinílicos e os sinais em  $\delta$  172,07 e 20,05 ppm foram associados aos carbonos carbonílicos e metílicos, respectivamente. Os sinais em  $\delta$  60,05 e 56,69 ppm caracterizam a presença do espaçador glicerila confirmando o acoplamento do GMA a GA via abertura do anel epóxido.

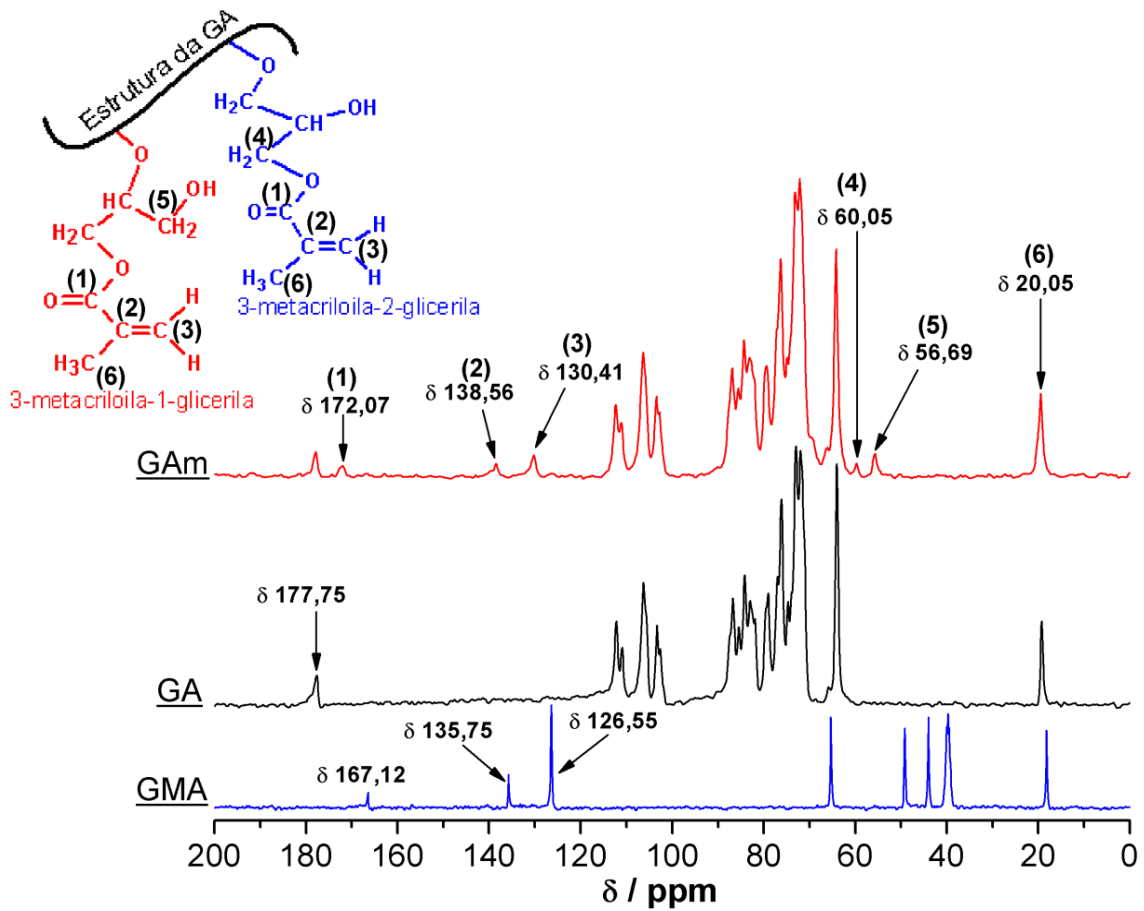


Figura 3.3 - Os espectros de RMN de  $C^{13}$  da GA e GAm foram realizados em  $D_2O$ . (carbono carbonílico:  $\delta$  172,07 ppm; carbonos vinílicos:  $\delta$  138,56 e 130,41 ppm; carbonos metílicos:  $\delta$  20,05 ppm; ; carbono referente ao espaçador glicerila:  $\delta$  3,32 ppm). O espectro de RMN de  $C^{13}$  do GMA foi realizado em  $CDCl_3$ .

### 3.3.3. CARACTERIZAÇÃO DOS HIDROGÉIS DE GAm POR ANÁLISES DE FTIR

Quando aquecido a 70-100 °C o SPS se dissocia e gera radicais livres na solução aquosa (GIORDANO, 1983). Esses radicais livres atacam os grupos vinílicos presentes na estrutura da GAm, DMAAm e AcMet e promovem a reação radicalar de reticulação química formando os hidrogéis (Figura 3.4). A reação radicalar converte os grupos vinílicos conjugado (C=C) da GAm em grupos metilênicos (-CH<sub>2</sub>-) levando a perda da conjugação nos grupos éster (Figura 3.4). Essa conversão dos grupos éster conjugado em éster não-conjugado, pode ser caracterizada por análises de FTIR.

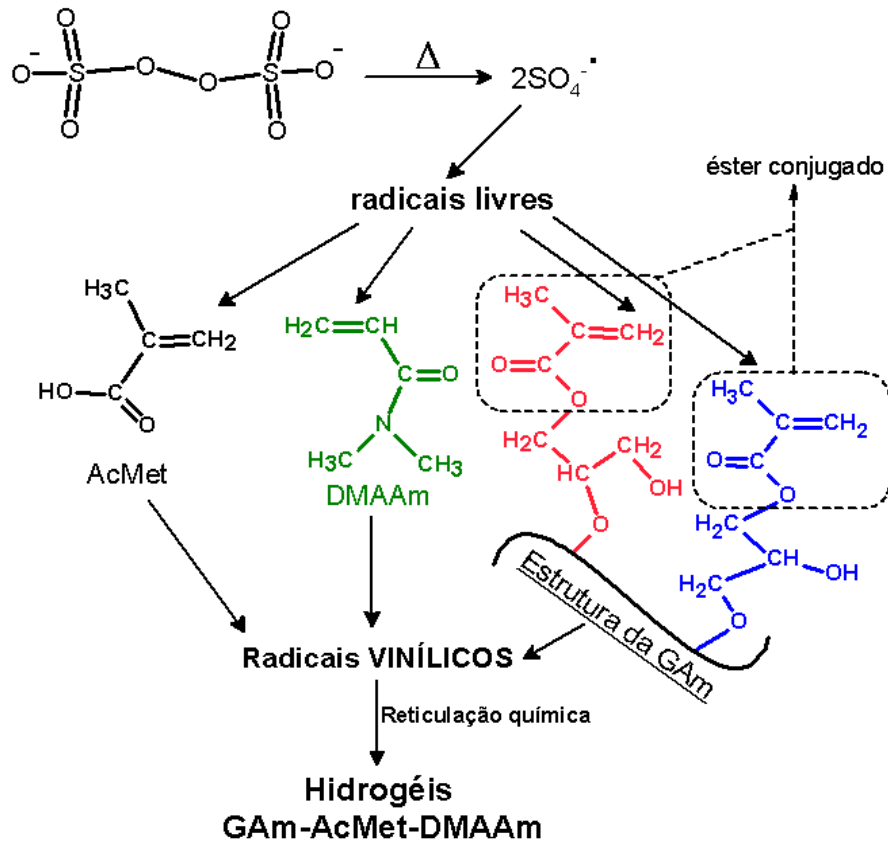


Figura 3.4 – Dissociações do SPS com a temperatura geram radicais livres que atacam os grupamentos vinílicos. Os radicais vinílicos gerados na GAM, AcMet e DMAAm reagem entre si produzindo os hidrogéis.

Na Figura 3.5 são apresentados os espectros de FTIR da GA, GAm, H-GAm(100), H-GAm(75-15-10) e H-GAm(60-30-10). A banda em  $1712\text{ cm}^{-1}$  no espectro de GAm foi atribuída ao estiramento da carbonila ( $\text{C}=\text{O}$ ) oriundo da estrutura do GMA. O deslocamento desta para  $1734\text{ cm}^{-1}$  foi atribuída à perda de conjugação dos grupos éster e caracteriza a reticulação química com a respectiva formação de hidrogel. O alargamento da banda na região de  $1728\text{ cm}^{-1}$  caracteriza o estiramento da carbonila ( $\text{C}=\text{O}$ ) oriundos dos monômeros de DMAAm e AcMet presentes na estruturas dos hidrogéis H-GAm(75-15-10) e H-GAm(60-30-10).

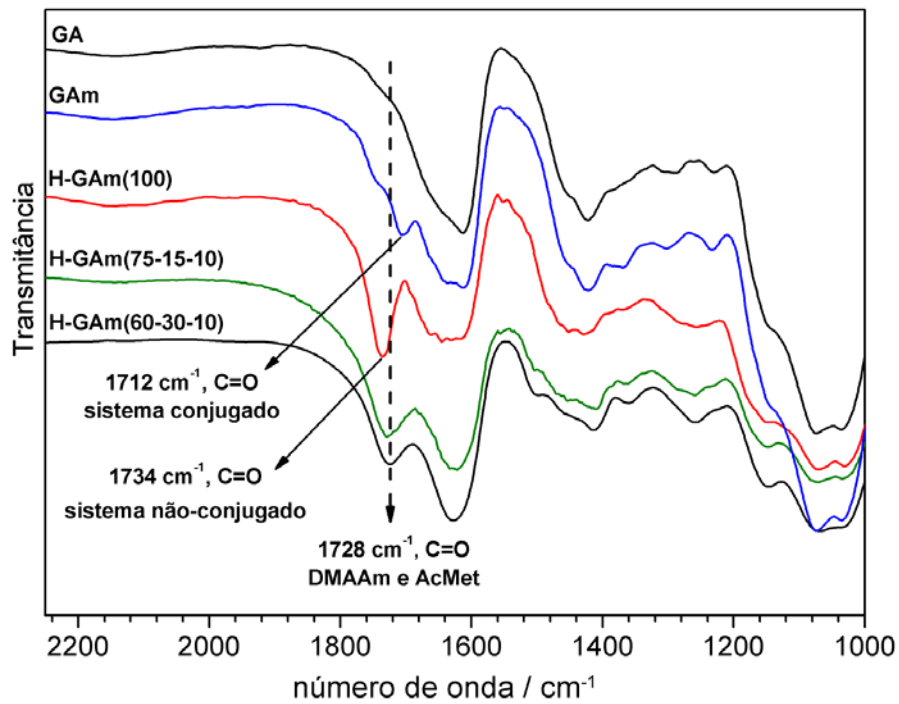


Figura 3.5 - Espectros de FTIR da GA, GAm, H-GAm(100), H-GAm(75-15-10) e H-GAm(60-30-10).

Na Figura 3.6 é apresentada a foto dos hidrogéis H-GAm(100) seco e intumescido em H<sub>2</sub>O.

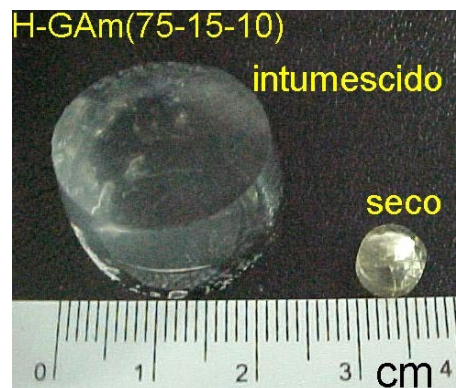
Foi observado que o hidrogel H-GAm(100) se fatura durante o intumescimento não resistindo aos processos de purificação e secagem.



Figura 3.6 – Foto dos hidrogéis H-GAm(100) seco e intumescido em H<sub>2</sub>O. A escala é dada em centímetro.

Uma forma de melhorar as propriedades mecânicas dos hidrogéis é reticular a GAm na presença de monômeros acrílicos. Os procedimentos de síntese desses hidrogéis foram descritos na seção 3.2.3. A escolha do DMAAm e AcMet frente aos monômeros de

acrilamida (AAm) é justificada pelo fato do DMAAm e AcMet não se hidrolisar em ambientes ácido e básico como ocorre com a AAm (KIZILAY et al., 2005; KHALIL et al., 1996). É bem conhecido que hidrogéis contendo segmentos de poliacrilamida em sua estrutura se hidrolisam, liberando amônia ( $\text{NH}_{3(g)}$ ), que é tóxica no organismo humano (TAKATA et al., 1999). Levando em consideração que em ambiente gástrico ( $\text{pH} \approx 2$ ) os hidrogéis contendo segmentos de poliacrilamida, podem liberar íon amônio e que em meio menos ácido se transforma em  $\text{NH}_{3(g)}$ , foi julgado ser mais conveniente empregar o DMAAm e AcMet na obtenção de hidrogéis para uso como sistema de liberação modificada de fármaco. As Figuras 3.7 e 3.8 correspondem as fotos dos hidrogéis de H-GAm(75-15-10) e H-GAm(60-30-10) respectivamente. A adição de DMAAm e AcMet melhora as propriedades mecânicas dos hidrogéis. Os hidrogéis H-GAm(75-15-10) e H-GAm(60-30-10) dificilmente se fraturam nas etapas de purificação e secagem estabelecida durante o processo de desenvolvimento, descrito na seção 3.2.3.



**Figura 3.7 - Hidrogéis de H-GAm(75-15-10) seco e intumescido em  $\text{H}_2\text{O}$ . A adição de DMAAm e AcMet possibilita o desenvolvimento de hidrogéis com melhores propriedades mecânicas. A escala é dada em centímetro.**

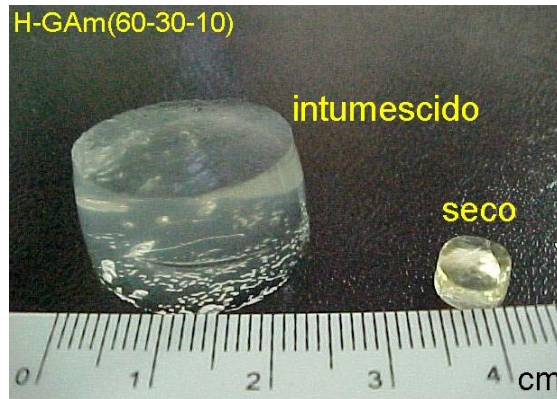


Figura 3.8 - Hidrogéis de H-GAm(60-30-10) seco e intumescido em H<sub>2</sub>O. A escala é dada em centrímetro.

### 3.3.4. TRATAMENTO ESTATÍSTICO PARA O $I_{em}$ EM DEPENDÊNCIA DO pH E $\mu$

O planejamento fatorial  $2^2$  completo tipo estrela com ponto central para as diferentes condições de pH e  $\mu$  (mol Kg<sup>-1</sup>) e os valores das respostas  $I_{em}$  dos hidrogéis H-GAm(75-15-10) e H-GAm(60-30-10) são apresentados na Tabela 3.4.

Tabela 3.4 – Valores do  $I_{em}$  dos hidrogéis de H-GAm(75-15-10) e H-GAm(60-30-10) em função de pH e  $\mu$  do planejamento fatorial  $2^2$  completo tipo estrela e com ponto central (0).

Medidas	Fatores		Respostas	
	pH	$\mu$ (mol Kg <sup>-1</sup> )	$I_{em}$ (g/g) H-GAm(60-30-10)	$I_{em}$ (g/g) H-GAm(75-15-10)
01	4,0 (-1)	0,125 (-1)	6,54	6,79
02	4,0 (-1)	0,175 (+1)	5,23	5,62
03	8,0 (+1)	0,125 (-1)	31,55	29,03
04	8,0 (+1)	0,175 (+1)	25,39	19,85
05	2,0 (-2)	0,150 (0)	4,54	4,13
06	10,0 (+2)	0,150 (0)	39,67	39,95
07	6,0 (0)	0,100 (-2)	15,71	18,46
08	6,0 (0)	0,200 (+2)	12,92	12,14
09 (C)	6,0 (0)	0,150 (0)	13,45	12,51
10 (C)	6,0 (0)	0,150 (0)	13,43	12,47
11 (C)	6,0 (0)	0,150 (0)	13,44	12,43
12 (C)	6,0 (0)	0,150 (0)	13,43	12,39

As análises de variância (ANOVA) referentes aos valores de  $I_{em}$  do planejamento fatorial  $2^2$  completo tipo estrela com ponto central (Tabela 3.4), para os hidrogéis H-GAm(75-15-10) e H-GAm(60-30-10), são apresentados nas Tabelas 3.5 e 3.6, respectivamente e se referem ao modelo quadrático. Os valores do parâmetro estatístico P,

para pH,  $\mu$ ,  $\text{pH}^2$  e  $\mu^2$ , para o intervalo de confiança de 95 %, foram menores de 0,001 em ambos os hidrogéis. Um valor de P menor que 0,05 indica uma probabilidade menor que 5 % de que a hipótese nula seja verdadeira, isto é, para que o parâmetro analisado seja não significativo (NETO et al., 2003). Isto significa que os efeitos principais e de interação dos fatores pH e  $\mu$  foram estatisticamente significantes. Além disso, o pequeno valor de P para a falta de ajuste indica a boa adequação do modelo quadrático aos valores experimentais do  $I_{em}$ .

O ajuste do modelo quadrático aos valores experimentais do  $I_{em}$  também pode ser confirmado pelos valores de  $R^2$ , os quais foram de 0,9950 para os hidrogéis H-GAm(75-15-10) e 0,9971 para os hidrogéis H-GAm(60-30-10). Corrigindo dos valores de  $R^2$  com relação ao número de graus de liberdade, obtêm-se os valores de  $R^2_{adj}$  que foram de 0,9909 para os hidrogéis H-GAm(75-15-10) e 0,9948 para os hidrogéis H-GAm(60-30-10). Em síntese, os resultados de ANOVA indicam que o modelo quadrático explica significativamente os resultados experimentais do  $I_{em}$ , para ambos os hidrogéis, nos intervalos de pH e  $\mu$  estudados.

**Tabela 3.5 – Dados de ANOVA para o ajuste do modelo quadrático aos dados de  $I_{em}$  dos hidrogéis H-GAm(75-15-10) do planejamento fatorial  $2^2$  completo tipo estrela e com ponto central.**

Parâmetros	Soma quadrática (SQ)	Grau de liberdade	Média quadrática (MQ)	Valores F	Valores P
pH	932,970	1	932,9698	49754303	$6,28 \times 10^{-12}$
$\text{pH}^2$	114,144	1	114,1437	6087165	$1,47 \times 10^{-10}$
$\mu$	37,826	1	37,8259	2017214	$7,70 \times 10^{-10}$
$\mu^2$	12,135	1	12,1353	647165	$4,24 \times 10^{-9}$
pH x $\mu$	17,075	1	17,0750	910593	$2,54 \times 10^{-9}$
Falta de Ajuste	5,502	3	1,8338	97797	$5,55 \times 10^{-8}$
Erro puro	$5,63 \times 10^{-5}$	3	$1,88 \times 10^{-5}$		
Total SQ	1107,523	11			

Tabela 3.6 - Dados de ANOVA para o ajuste do modelo quadrático aos dados de  $I_{em}$  dos hidrogéis H-GAm(60-30-10) do planejamento fatorial  $2^2$  completo tipo estrela e com ponto central.

Parâmetros	Soma quadrática (SQ)	Grau de liberdade	Média quadrática (MQ)	Valores F	Valores P
pH	1402,285	1	1402,285	5422580	$1,75 \times 10^{-10}$
pH <sup>2</sup>	189,582	1	189,582	733107	$3,51 \times 10^{-9}$
$\mu$	3,131	1	3,131	12106	$1,66 \times 10^{-6}$
$\mu^2$	3,290	1	3,290	12724	$1,54 \times 10^{-6}$
pH x $\mu$	0,101	1	0,101	392	$2,82 \times 10^{-4}$
Falta de Ajuste	4,515	3	1,505	5819	$3,82 \times 10^{-6}$
Erro puro	$7,76 \times 10^{-4}$	3	$2,59 \times 10^{-4}$		
Total SQ	1608,283	11			

As Equações 3.2 e 3.3 foram geradas pelo modelo quadrático para os  $I_{em}$  dos hidrogéis de H-GAm(75-15-10) e H-GAm(60-30-10) respectivamente:

$$I_{em} = 7,18 + 3,68pH + 0,5782pH^2 - 185,11\mu + 1206,75\mu^2 - 41,32pH \times \mu \quad (3.2)$$

$$I_{em} = 27,85 - 4,01pH + 0,7452pH^2 - 288,04\mu + 628,37\mu^2 - 3,1833pH \times \mu \quad (3.3)$$

Nas Figuras 3.9 e 3.10 são apresentadas as superfícies de resposta dos  $I_{em}$  dos hidrogéis de H-GAm(75-15-10) e H-GAm(60-30-10) em função do pH e  $\mu$ .

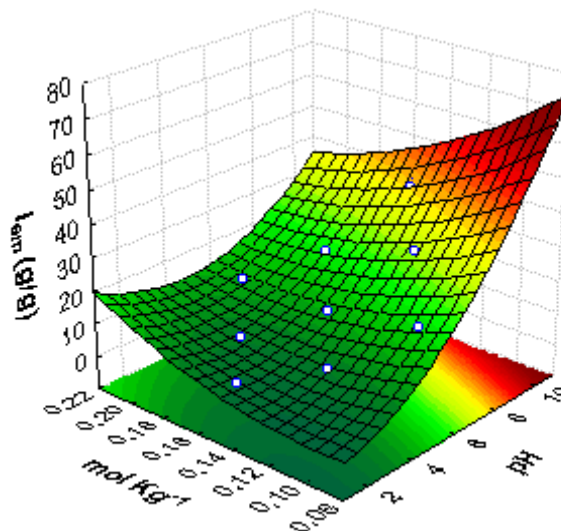


Figura 3.9 - Gráfico da superfície de resposta dos valores de  $I_{em}$  dos hidrogéis de H-GAm(75-15-10) em função dos valores de pH e  $\mu$ .  $R^2 = 0,9950$  e  $R^2_{adj} = 0,9909$ .



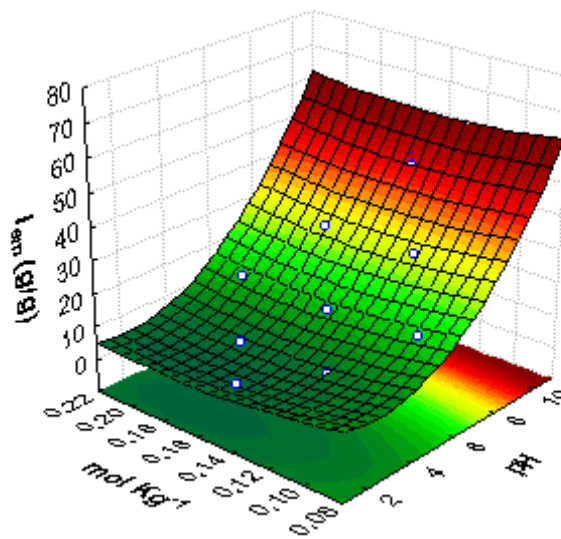


Figura 3.10 - Gráfico da superfície de resposta dos valores de  $I_{em}$  dos hidrogéis de H-GAm(60-30-10) em função dos valores de pH e  $\mu$ .  $R^2=0,9971$  e  $R^2_{adj}=0,9948$

Comparando as superfícies de respostas (Figuras 3.9 e 3.10) e analisando os resultados de ANOVA, verifica-se claramente que os ambos os hidrogéis H-GAm(75-15-10) e H-GAm(60-30-10) são pH-responsivos. Os valores do  $I_{em}$  do hidrogel de H-GAm(75-15-10) mostraram-se mais dependentes à variação da  $\mu$  em meio básico se comparados com os do hidrogel H-GAm(60-30-10). Provavelmente, a maior dependência com a força iônica dos hidrogéis H-GAm(75-15-10) seja porque este apresente maior grau de ionização em meio básico. Quanto maior o grau de ionização, maior será o número de cargas fixas no hidrogel e maiores serão os efeitos dos contra-íons presentes na solução tampão aos valores do  $I_{em}$ . O hidrogel H-GAm(60-30-10) possui maior quantidade de grupos amidas hidrofílicos, que não se ionizam em meio básico. A não-ionização dos grupos amidas associada à menor fração de GAm reduz o número de cargas fixas na estrutura do hidrogel H-GAm(60-30-10) tornando-o menos dependente dos efeitos dos contra-íons da solução tampão. Em outras palavras, o hidrogel H-GAm(60-30-10) apresenta, em meio básico, menor grau de ionização e sofre menor influência com a variação da  $\mu$ . Fica evidente que a influência da  $\mu$  nos valores do  $I_{em}$  são dependentes do grau de ionização que, por sua vez, depende dos valores de pH. Da

mesma forma, a influência da força iônica nos valores do  $I_{em}$  também é dependente do pH. Como foi verificado pelos resultados de ANOVA e pelas superfícies de respostas, o pH é o parâmetro que exerce maior influência nos valores de  $I_{em}$  para os hidrogéis iônicos estudados.

### 3.3.5. O MECANISMO DE INTUMESCIMENTO DOS HIDROGÉIS DE GAM

Aplicando-se  $\log$  a ambos os lados da Equação 3.1 obtêm a Equação 3.4.

$$\log Fi = \log k + n \log t \quad (3.4)$$

Os valores dos parâmetros  $k$  e  $n$  da Equação 3.4, para os cilindros de hidrogéis H-GAm(75-15-10) e H-GAm(60-30-10), podem ser calculados a partir da inclinação e da interceptação da curva  $\ln Fi$  versus  $\ln t$ , respectivamente. Os valores do parâmetro  $n$  para os cilindros de hidrogéis H-GAm(75-15-10) e H-GAm(60-30-10) foram sumarizados na Tabela 3.7 para cada condição de pH e  $\mu$  do planejamento fatorial  $2^2$  completo tipo estrela com ponto central (0).

**Tabela 3.7 – Sumário do planejamento fatorial  $2^2$  tipo estrela com ponto central (0). Dependência dos valores do parâmetro  $n$  em função do pH e  $\mu$ .**

Medidas	Fatores		Respostas	
	pH	$\mu$ (mol Kg <sup>-1</sup> )	$n$ H-GAm(60-30-10)	$n$ H-GAm(75-15-10)
01	4,0 (-1)	0,125 (-1)	0,5279	0,5476
02	4,0 (-1)	0,175 (+1)	0,5246	0,5307
03	8,0 (+1)	0,125 (-1)	0,6108	0,5955
04	8,0 (+1)	0,175 (+1)	0,5750	0,5759
05	2,0 (-2)	0,150 (0)	0,5007	0,5232
06	10,0 (+2)	0,150 (0)	0,6450	0,6475
07	6,0 (0)	0,100 (-2)	0,6362	0,6134
08	6,0 (0)	0,200 (+2)	0,5757	0,5893
09 (C)	6,0 (0)	0,150 (0)	0,6104	0,6006
10 (C)	6,0 (0)	0,150 (0)	0,6109	0,6010

Foi observado que os valores do parâmetro  $n$  para ambos os hidrogéis estão no intervalo de  $0,45 < n < 0,89$ . Isto indica que o mecanismo de absorção do fluído para ambos os hidrogéis desenvolvidos foi anômalo dentro dos intervalos de pH e de  $\mu$  estudados.

### 3.4. CONCLUSÕES

Em solução aquosa de pH 3,5 o GMA acopla-se à estrutura química da GA via abertura de anel epóxido. Com a modificação química, os grupos vinílicos, oriundos do GMA, agora presentes na estrutura da GAm, reagem com os grupos vinílicos de monômeros acrílicos (DAAm e AcMet) produzindo hidrogéis que resistem às etapas de secagem e purificação durante o processo de desenvolvimento. Hidrogéis de H-GAm(100) são frágeis e fraturam durante as etapas de secagem, purificação e intumescimento. Os hidrogéis de GAm copolimerizados com monômeros acrílicos, H-GAm(75-15-10) e H-GAm(60-30-10), são pH-responsivos e possuem menores valores de intumescimento em meio ácido. Por outro lado, em meio básico a captação de água aumenta devido ao aumento do grau de ionização no hidrogel, o que leva a expansão da cadeia polimérica 3D. Também, os dados de intumescimento em função do tempo mostram que o mecanismo de captação de água dos hidrogéis é anômalo. Quanto à força iônica, ficou evidente que a sua influência nos valores  $I_{em}$  é dependente do grau de ionização do hidrogel que, por sua vez, depende dos valores pH. Em síntese, os hidrogéis H-GAm(75-15-10) e H-GAm(60-30-10) foram classificados como hidrogéis inteligentes uma vez que respondem aos estímulos externos, neste caso, o pH e a força iônica do agente de intumescimento.

## **CAPÍTULO 4**

### **MODELO CINÉTICO QUE PREDIZ COMPLETAMENTE O PERFIL DE LIBERAÇÃO *IN VITRO* DE SOLUTO A PARTIR DE HIDROGÉIS**

#### **4.1. INTRODUÇÃO**

Sistemas de liberação controlada baseados em hidrogéis possuem muitas vantagens em relação aos demais sistemas poliméricos convencionais, devido a sua natureza hidrofílica e de sua estrutura tridimensional porosa que permitem a difusão do soluto através do hidrogel intumescido (CAI et al., 2005; PAULINO et al., 2006). Deste modo, um hidrogel é um sistema versátil que pode ser utilizado tanto para carregamento quanto para liberação de solutos com propriedades terapêuticas específicas. Além disso, hidrogéis exibem propriedades em comum com materiais biológicos, permitindo sua utilização em formulações farmacêuticas como sistemas poliméricos de liberação (PEPPAS et al., 2000; KIM et al., 2003).

Existem modelos matemáticos que foram desenvolvidos para descrever os perfis de liberação do soluto em um hidrogel (MASSARO, 1999). A maioria dos relatos na literatura demonstra que a liberação dos solutos é fortemente dependente de vários fatores, tais como, composição polimérica, geometria do hidrogel, grau de intumescimento e dissolução e difusão do soluto no hidrogel (MASSARO, 1999; RITGER e PEPPAS, 1987a, 1987b; KIM e BAE, 1992; BRAZEL e PEPPAS, 1999a, 1999b, 2000; SIEPMANN e PEPPAS, 2001). Nesses relatos é sugerido que a liberação ocorre principalmente por difusão. Entretanto, os fatores que podem afetar a liberação de soluto são resultantes de interações ou afinidades físicas e químicas do soluto entre o hidrogel e o solvente. Tais fatores ainda não foram estudados

detalhadamente. Sabe-se que o carregamento e a liberação do soluto são efeitos de partição. Porém, até onde sabemos, não há nenhum modelo desenvolvido que considera ambos os efeitos na mesma equação matemática. Assim, os modelos matemáticos relatados na literatura até então, são vistos como modelos semi-empíricos, os quais podem prever apenas os primeiros 60 % da liberação do soluto (SERRA et al., 2006). A previsão do perfil completo de liberação do soluto a partir de um determinado sistema permite uma melhor avaliação da dosagem do soluto, visto que qualquer variação na quantidade administrada pode provocar efeitos indesejáveis.

Com o objetivo de desenvolver um modelo que descreva 100 % da liberação do soluto, foram construídos argumentos matemáticos considerando o processo de liberação como sendo constituído de um processo de transporte difusional, assim como um fenômeno de partição, no qual a partição do soluto ocorre entre a fase do solvente e o hidrogel.

A fração do soluto liberada,  $F_L$ , está relacionada com um parâmetro de liberação, o qual foi designado como atividade de partição ( $\alpha$ ), que quantifica o fenômeno de partição. Testes experimentais foram realizados cuidadosamente para verificar o modelo matemático proposto para liberação, utilizando azul de metileno (AM), ácido alaranjado 7 (AA) e vitamina B<sub>12</sub> como solutos. Foi utilizado um hidrogel de rede tridimensional semi-interpenetrada (semi-IPN) de poli(N-isopropil acrilamida) e poli(acrilamida). Um hidrogel tipo semi-IPN é formado quando um dos seus componentes (polímeros ou monômeros) é reticulado na presença de outro(s) polímero(s) que permanece(m) não reticulado. Em outras palavras, seria a reação de reticulação de compostos em solução polimérica, sendo que o polímero da solução não participa da reticulação. O polímero não reticulado fica aprisionado dentro da rede 3D por interações e entrelaçamento. A Figura 4.1 representa o esquema estrutural da rede 3D de hidrogel tipo semi-IPN.

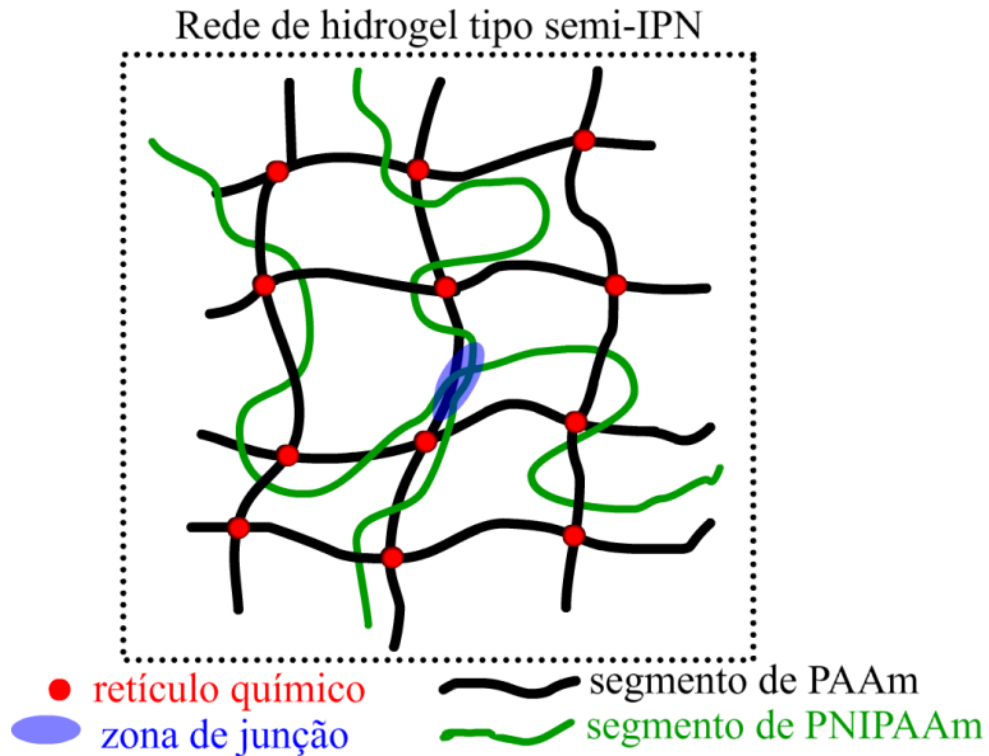


Figura 4.1 - Esquema estrutural da rede de hidrogel tipo semi-IPN. Neste caso o hidrogel é constituído de PAAm reticulada contendo o polímero PNIPAAm.

Neste sentido, o hidrogel semi-IPN utilizado foi constituído de poliacrilamida reticulada contendo PNIPAAm entrelaçado. Os corantes AM e AA possuem massas molares similares (Tabela 4.1), minimizando os efeitos do tamanho molecular na comparação entre estas duas substâncias no processo de liberação. Isso permite uma melhor avaliação da influência de  $\alpha$  na velocidade de liberação do soluto a partir do hidrogel a 25 e a 37 °C.

Tabela 4. - Massa molecular e formula molecular do AA, AM e da vitamina B<sub>12</sub>

Soluto	Formula molecular	Massa molar (g/mol)
AA	C <sub>16</sub> H <sub>11</sub> N <sub>2</sub> NaO <sub>4</sub> S	350,32
AM	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> ClN <sub>3</sub> S.3H <sub>2</sub> O	373,90
Vitamina B <sub>12</sub>	C <sub>63</sub> H <sub>88</sub> CoN <sub>14</sub> O <sub>14</sub> P	1355,37

## 4.2. MATERIAIS E MÉTODOS

### 4.2.1. MATERIAIS

N-isopropil acrilamida (NIPAAm, 99 %, CAS: 2210-25-5, Acros Organics); acrilamida (AAm, 98,5 %, 79-06-1, Acros); N,N,N',N'-tetrametiletilenodiamina (TEMED, 99 %, CAS: 110-18-9, Invitrogen); persulfato de sódio (SPS,  $\geq 98$  %, CAS: 7775-27-1, Aldrich); N,N'-metileno-bis-acrilamida (MBAAm, 98 %, CAS: 110-26-9, Plusone); azul de metileno (AM,  $\geq 98,5$  %, CAS: 7220-79-3, Fluka); ácido alaranjado 7 (AA, %, CAS: 633-96-5, Acros).

### 4.2.2. SÍNTESE DO POLI(N-ISOPROPIL ACRILAMIDA)

O poli(N-isopropil acrilamida) denominado de PNIPAAm foi preparado a partir NIPAAm como se segue: 442 mmol L<sup>-1</sup> da NIPAAm recristalizada em hexano e 16,8 mmol L<sup>-1</sup> de persulfato de sódio (iniciador) foram dissolvidos em água destilada e deionizada. Após a dissolução, N<sub>2(g)</sub> foi borbulhado na solução durante 30 min seguido da adição de 570 mmol L<sup>-1</sup> do TEMED (agente catalítico). A mistura foi agitada durante 24 h sob temperatura ambiente Obtendo-se o PNIPAAm. A solução resultante foi gotejada lentamente em água aquecida a 60 °C, a qual está acima da temperatura crítica, LCST, do PNIPAAm. Deste modo, o PNIPAAm foi precipitado e posteriormente seco sob pressão reduzida a 50 °C durante 24 h. A massa molar média do PNIPAAm foi obtido por meio de medidas viscosimétricas ( $M_v$ ) a 25 °C utilizando a equação de Mark–Houwink–Sakurada. A viscosidade intrínseca  $[\eta]$  foi determinada como sendo 156 cm<sup>3</sup> g<sup>-1</sup> e o valor da  $M_v$  foi de 1,05 x10<sup>6</sup> g mol<sup>-1</sup>. Os valores das constantes  $a$  e  $b$  utilizados na equação de Mark–Houwink–Sakurada para determinação da  $M_v$  foram 0,97 e 2,6 x 10<sup>-4</sup> cm<sup>3</sup> g<sup>-1</sup>, respectivamente (CHIANTORE et al., 1979).

#### 4.2.3. PREPARAÇÃO DOS HIDROGÉIS SEMI-IPN

Hidrogéis semi-IPN foram obtidos por meio da adição de PNIPAAm em solução aquosa de AAm na presença de MBAAm (GUILHERME et al., 2003, 2004). A concentração dos monômeros foi sempre mantida em  $2,5 \text{ mmol L}^{-1}$  para o AAm e  $25 \text{ } \mu\text{mol L}^{-1}$  para o MBAAm. As concentrações do PNIPAAm das soluções usadas para preparar os hidrogéis semi-IPN foram de 1,3 e 2,5 % (massa/volume). Soluções contendo PNIPAAm, AAm e MBAAm foram misturadas com solução de  $0,3 \text{ mmol L}^{-1}$  de TEMED em água destilada e deionizada. A solução resultante foi transferida para um tubo de vidro. Após isto, foi borbulhado à solução o  $\text{N}_{2(g)}$  durante 20 min e posteriormente adicionado a solução  $42 \text{ mmol}$  do persulfato de sódio, o iniciador da reação. Os hidrogéis produzidos foram removidos dos tubos e lavados em grandes volumes de água.

Para descrever as diferentes formulações dos hidrogéis semi-IPN, foi utilizado uma notação do tipo (A-B-P). O termo A refere-se à concentração molar de AAm, o termo B refere-se a concentração de MBAAm (em relação a 1 mol % da concentração de AAm), e o termo P indica a concentração do PNIPAAm (em % massa/volume). Neste trabalho, os hidrogéis semi-IPN foram preparados nas seguintes formulações: (2,5 -1-1,3) e (2,5-1-2,5).



#### 4.2.4. EXPERIMENTOS DE CARREGAMENTO E LIBERAÇÃO DE SOLUTO A PARTIR DOS HIDROGÉIS

Amostras de hidrogéis com  $1 \text{ cm}^3$  foram imersas em água destilada e deionizada a  $15 \text{ }^\circ\text{C}$  durante 48 h. Em seguida, foram removidas da água e o excesso de água da superfície foi cuidadosamente retirado. Foram preparadas soluções tampão de fosfato ( $\text{pH} = 5$ , força iônica  $\mu = 0,1 \text{ mol kg}^{-1}$ ) contendo  $10 \text{ } \mu\text{mol L}^{-1}$  de AM,  $10 \text{ } \mu\text{mol L}^{-1}$  de AA ou  $10 \text{ } \mu\text{mol L}^{-1}$  de vitamina  $\text{B}_{12}$  para o carregamento de soluto nos hidrogéis. Cada amostra do hidrogel foi mantida em 25 mL de uma das soluções a  $15 \text{ }^\circ\text{C}$  durante 24 h para atingir o equilíbrio. Foram realizadas medidas da concentração do soluto remanescente na solução tampão por meio de um espectrofotômetro Shimadzu 1240 considerando  $\lambda_{\text{max}} = 664 \text{ nm}$  para o AM,  $\lambda_{\text{max}} = 486 \text{ nm}$  para o AA e  $\lambda_{\text{max}} = 364 \text{ nm}$  para a vitamina  $\text{B}_{12}$ . Então, os hidrogéis secos e carregados com o soluto foram imersos em 25 mL de solução tampão de fosfato ( $\text{pH} = 5$ ,  $\mu = 0,1 \text{ mol Kg}^{-1}$ ), e os experimentos da cinética de liberação foram realizados nas temperaturas de 25 e  $37 \text{ }^\circ\text{C}$ .

A concentração do soluto liberado a partir do hidrogel foi determinada correlacionando a absorção apresentada pela solução com a curva analítica para o respectivo soluto. A liberação média do soluto foi calculada a partir da realização de três experimentos de liberação ( $n = 3$ ).

### 4.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Considere um dado sistema consistindo de três componentes: hidrogel, solvente e soluto. Considere ainda que o hidrogel esteja carregado com certa quantidade de soluto e, em um dado instante, é imerso em solução aquosa (ou outro fluido qualquer). Após a imersão, o soluto carregado pode ou não ser liberado do hidrogel. A condição essencial para que o soluto seja liberado a partir do hidrogel é a existência de um fenômeno de partição, o qual considera a distribuição do soluto entre a fase do solvente e do hidrogel. Entretanto, uma condição importante para o fenômeno ocorrer é a ocorrência de uma atividade de partição ( $\alpha$ ), cujo valor expressa a afinidade física e química do soluto para ambas as fases.

Existindo a partição, ocorrerá a difusão do soluto entre o hidrogel e o solvente e um estágio de equilíbrio na liberação será atingido após um determinado tempo. Na Figura 4.2 é apresentado um desenho esquemático de liberação do soluto a partir do hidrogel nos estágios inicial, intermediário e de equilíbrio. Os termos,  $C_0$ ,  $C_s$ ,  $C_{Lt}$  e  $C_{eq}$  representam respectivamente: a concentração inicial de soluto no hidrogel; a concentração inicial de soluto no agente de intumescimento (solvente); a concentração de soluto liberada para o solvente em um tempo  $t$  e a concentração de soluto liberada no solvente quando o sistema atinge o estágio de equilíbrio. A liberação do soluto pode ser normalizada em termos de  $C_0$  e a liberação passa a ser descrita em termos de fração de soluto liberada. Assim, os termos:  $F_0$ , é a fração inicial de soluto no hidrogel, neste caso igual a 1;  $F_s$ , a fração inicial de soluto no solvente, neste caso igual a 0;  $F_{Lt}$ , é a fração de soluto liberada em um tempo  $t$ ;  $F_{max}$ , é a fração de soluto liberada quando o sistema atinge o estágio de equilíbrio. Os termos  $v_L$  e  $v_A$  representam a velocidade de liberação e absorção do soluto.

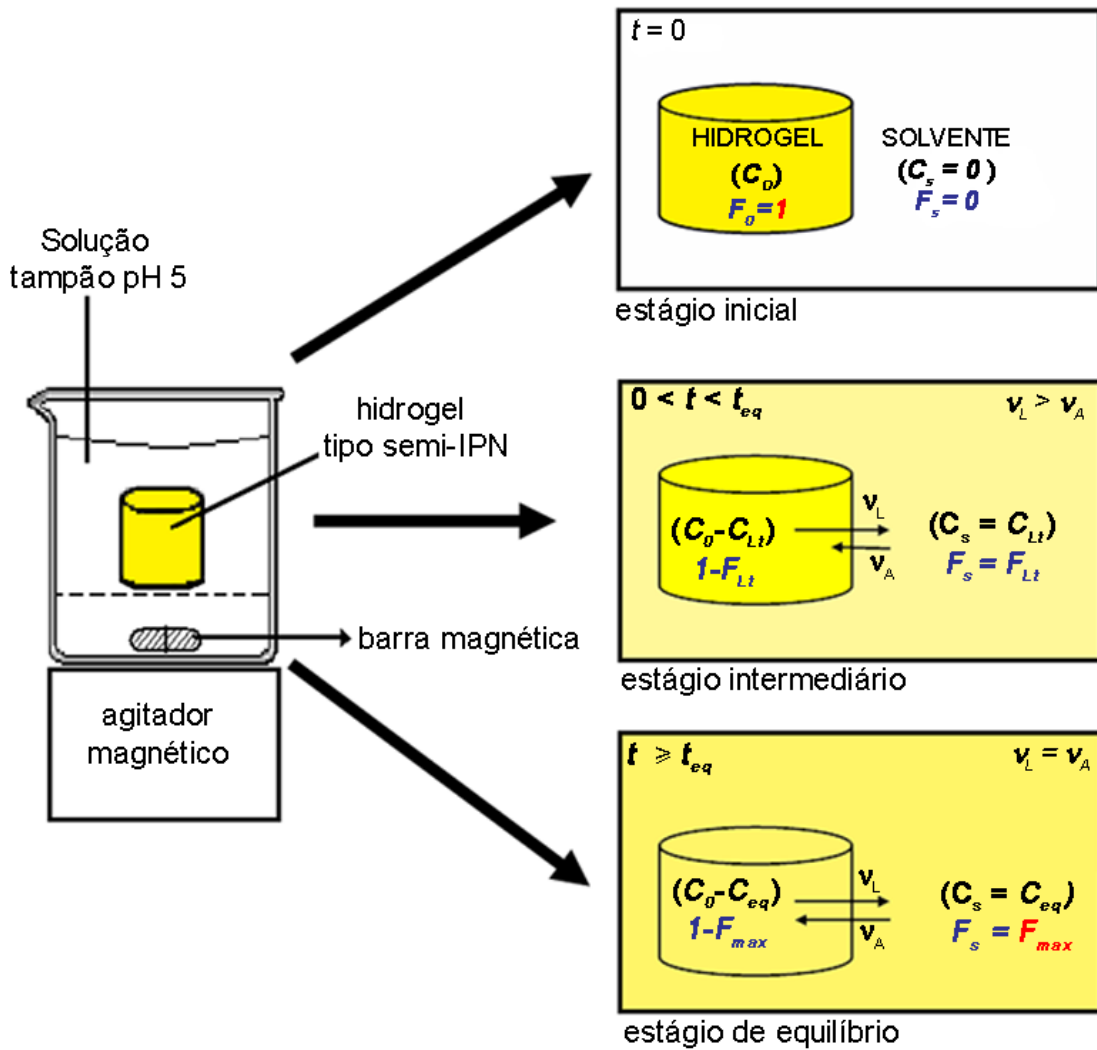


Figura 4.2 - Desenho esquemático da liberação de soluto a partir do hidrogel nos estágios inicial, intermediário e de equilíbrio. Quando o estágio de equilíbrio é atingido ( $t \geq t_{eq}$ ) as velocidades de liberação e absorção de soluto tornam-se iguais.

Quando o processo de liberação é iniciado, o soluto irá se difundir entre as fases do solvente e do hidrogel e então haverá uma velocidade de liberação,  $v_L$ , e uma velocidade de absorção,  $v_A$ , para cada tempo do processo. Se  $v_L > v_A$ , haverá um aumento da concentração do soluto na fase solvente. Por outro lado, se  $v_L < v_A$  ocorrerá um aumento da concentração do soluto no hidrogel. Quando  $v_L = v_A$ , o número de moléculas liberadas é igual ao número de moléculas absorvidas pelo hidrogel em um dado intervalo de tempo, conseqüentemente as concentrações em ambas as fases permanecem constantes.

A velocidade de liberação ou do carregamento do soluto pode ser avaliada pela determinação da variação da concentração do soluto no solvente em função do tempo  $t$ . O parâmetro  $\alpha$  é definido como a razão da concentração do soluto na fase solvente e no hidrogel. Este parâmetro apresenta um valor constante no estágio de equilíbrio,  $v_L = v_A$ , devido à concentração do soluto no solvente e no hidrogel permanecer constante. A Figura 4.3 mostra o perfil de liberação de AA a partir do hidrogel semi-IPN (2,5 –1– 2,5) a 25 °C.

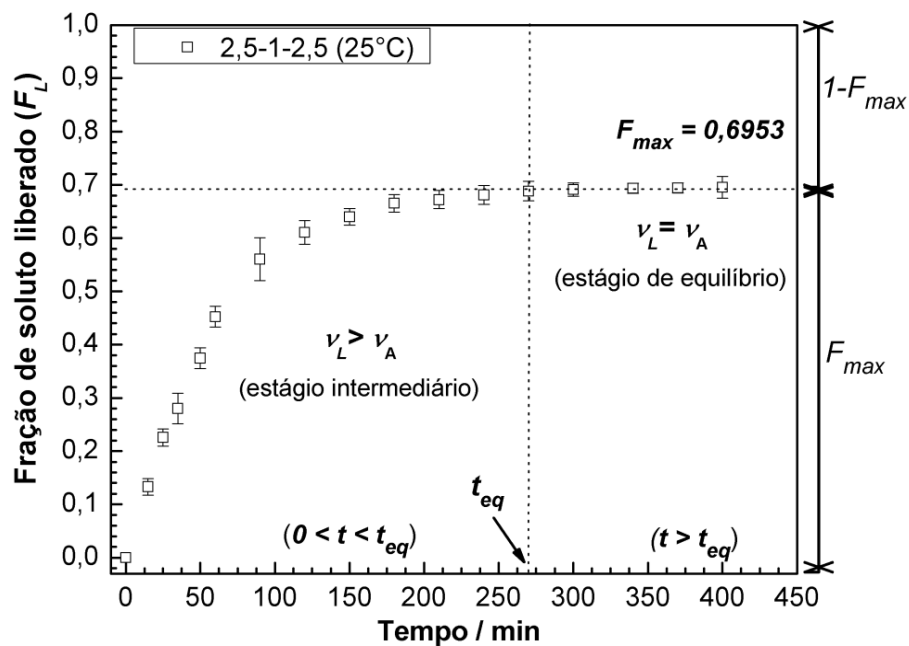


Figura 4.3 - Fração de soluto (AA) liberado em função do tempo, a partir do hidrogel semi-IPN (2,5-1-2,5) a 25 °C.

Dados da fração de soluto liberado ( $F_L$ ) assim como erro padrão foram obtidos a partir de três medidas experimentais de liberação do soluto ( $n = 3$ ). No estado de equilíbrio ( $t \geq t_{eq}$ ), as velocidades de liberação e absorção do soluto são iguais ( $v_L = v_A$ ) e a fração de soluto liberado ( $F_L$ ), assume um valor máximo denominado de  $F_{max}$ . O valor da atividade de partição  $\alpha$  pode ser calculado a partir do valor da  $F_{max}$  utilizando a equação:

$$\alpha = \frac{F_{max}}{1-F_{max}} \quad (4.1)$$

Quando o termo  $\alpha$  se anula, pode-se inferir que não haverá liberação do soluto. Isto porque, não existirá partição do soluto entre as fases do solvente e do hidrogel, ou seja, não existirá difusão de soluto entre as fases. Porém, se  $\alpha > 0$  ocorrerá difusão do soluto entre as fases do hidrogel e do solvente. Note que o valor do parâmetro  $\alpha$  descreve a existência ou não de difusão do soluto entre as fases hidrogel-solvente.

A difusão é um fenômeno molecular onde a movimentação da matéria a partir de uma coordenada espacial para outra ocorre devido ao movimento aleatório das moléculas, movimentos estes causados por sua energia térmica (CUSSLER, 1997; KIM, 2004). Além disso, na matriz polimérica a difusão é dependente de inúmeras variáveis como temperatura, pressão, tamanho molecular do soluto, concentração do soluto e grau de intumescimento do hidrogel (BUCHHOLZ e GRAHAM, 1998; AMIDON, 2000). Para o sistema estudado, é importante perceber que a difusão do soluto pode ocorrer dentro da mesma fase, solvente ou hidrogel, ou entre as fases, solvente e hidrogel. Difusão entre as fases é uma condição essencial para que ocorra o carregamento e a liberação do soluto a partir do hidrogel. O valor do termo  $\alpha$  também é dependente de um grande número de variáveis como: temperatura, pressão, pH, força iônica, composição do hidrogel, grau de intumescimento do hidrogel e da natureza química do solvente e do soluto. Como estas variáveis podem assumir um número ilimitado de valores, existirá, possivelmente, um número infinito de estados de equilíbrio, e isto significa que o termo  $\alpha$  poderá assumir uma infinidade de valores. No presente trabalho, foram estudados os efeitos de algumas dessas variáveis no valor do parâmetro  $\alpha$ .

Em contato com água, hidrogéis semi-IPN de PAAm-PNIPAAm exibem uma transição de fase reversível tipo LCST, a qual ocorre entre 30 e 35 °C (SCHILD, 1992; AMIDON, 2000; SUETOH e SHIBAYAMA, 2000; MUNIZ e GEUSKENS, 2001). A sensibilidade dos hidrogéis à

temperatura é causada por transição tipo hidrofílica-hidrofóbica. Com o aumento da temperatura, o hidrogel semi-IPN passa a ser hidrofóbico e tende a expelir a água de intumescimento. O movimento da água para fora e o colapso das cadeias PNIPAAm, resulta em uma contração da rede 3D. A transição hidrofílica-hidrofóbica no hidrogel semi-IPN (GUILHERME et al., 2003) afeta o valor de  $\alpha$  e assim induz mudanças significativas no fenômeno de partição. Na Figura 4.4 pode ser visto o efeito da temperatura tanto no valor da fração máxima de soluto liberado,  $F_{max}$ , como na velocidade de liberação ( $v_L$ ) do AA. Pode-se verificar que um aumento da temperatura acima da LCST produz aumento no valor dos termos  $F_{max}$  e  $\alpha$ , bem como no perfil da velocidade de liberação ( $v_L$ ) do AA. Comportamento similar pode ser visto para a curva da  $F_L$  para a vitamina B<sub>12</sub> (Figura 4.5).

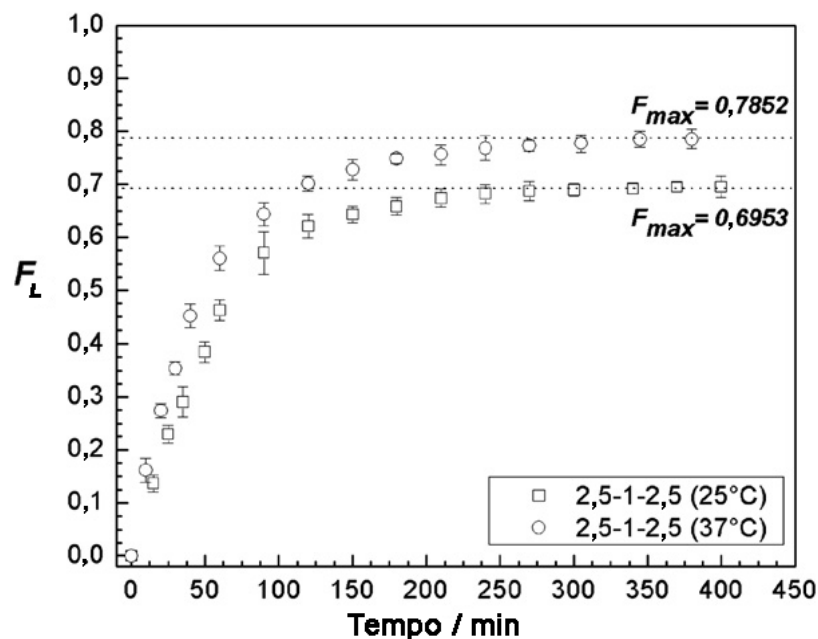


Figura 4.4 –Perfil de liberação do AA a partir de hidrogéis (2,5-1-2,5) nas temperaturas de 25 e 37 °C . Pode ser observado o efeito da temperatura na velocidade de liberação e no valor da fração máxima de AA liberado,  $F_{max}$ .

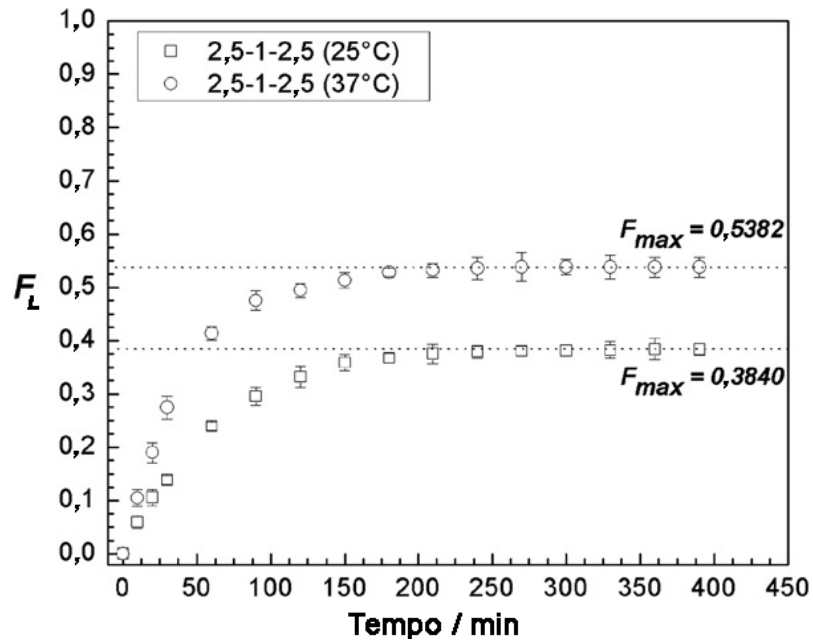


Figura 4.5 - Perfil de liberação da vitamina B<sub>12</sub> a partir de hidrogéis (2,5-1-2,5) nas temperaturas de 25 e 37 °C. Pode ser observado o efeito da temperatura na velocidade de liberação e no valor da fração máxima de vitamina B<sub>12</sub> liberada,  $F_{max}$ .

A natureza química do soluto a ser carregado dentro do hidrogel poder afetar tanto o valor do termo  $v_L$  como do termo  $\alpha$ . O AM e AA apresentam propriedades hidrofílicas diferentes (GUILHERME et al., 2003) sendo o AA mais hidrofílico. Isto significa que, em contato com a água, os hidrogéis presumidamente exibirão maior valor da  $\alpha$  para o AA. De acordo com as condições pré-estabelecidas, o maior valor do termo  $\alpha$  implica em haver maior afinidade química do soluto pelo solvente. A Figura 4.6 mostra um gráfico da fração de liberação desses dois corantes a partir de um hidrogel (2,5-1-2,5) em função do tempo a 37 °C.

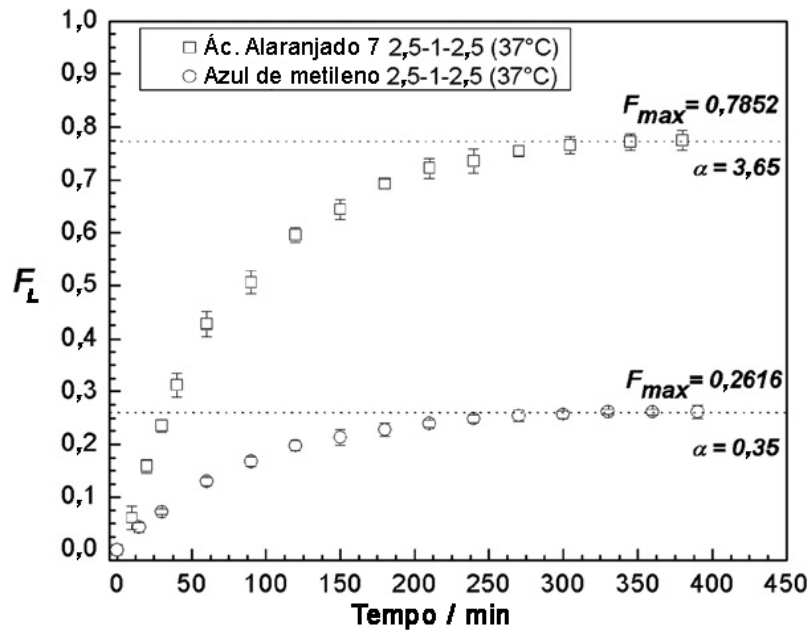


Figura 4.6 – Perfil de liberação do AA e AM a partir de hidrogéis (2,5-1-2,5) em função do tempo na temperatura de 37 °C

Apesar de o AA e o AM apresentarem massas molares similares, foram observados diferentes valores para os termos  $\alpha$  e  $v_L$ . Considerando que todas as outras variáveis foram mantidas constantes, a discrepância nos valores dos termos  $\alpha$  e  $v_L$  foi atribuída à diferença de natureza química desses corantes. Para explicar a relação entre os processos de difusão e partição, é sugerida uma correlação com o método de cromatografia líquida de alta eficiência. A velocidade de transporte do soluto através da coluna cromatográfica é fortemente dependente da sua partição entre o material da coluna e a fase móvel. Qualquer perturbação que cause variação na partição do soluto entre as fases alterará a velocidade de difusão do soluto, e como consequência o seu tempo de retenção na coluna muda. Em um enfoque similar para o sistema hidrogel – solvente, o valor de  $v_L$  está diretamente relacionado com o valor de  $\alpha$ , e quando este se altera o valor de  $v_L$  também é modificado. Os diferentes valores da  $\alpha$  encontrados para esses corantes, 3,65 para AA e 0,5 para AM, utilizando um hidrogel (2–1–2,5) a 37 °C fortalecem o argumento de que a natureza química do soluto possui um efeito apreciável no valor de  $v_L$ . A composição do



hidrogel é outra variável que afeta os valores da  $\alpha$  e  $v_L$ . Na Figura 4.7 é mostrado o perfil de liberação da vitamina B<sub>12</sub> para duas composições do hidrogel em PNIPAAm. Com o aumento de PNIPAAm no hidrogel, o valor de  $\alpha$  para a vitamina B<sub>12</sub> a 37 °C aumenta significativamente. Acima da LCST, o hidrogel com maiores quantidades de PNIPAAm possui caráter mais hidrofóbico aumentado, o qual afeta os valores da  $\alpha$  e  $v_L$ .

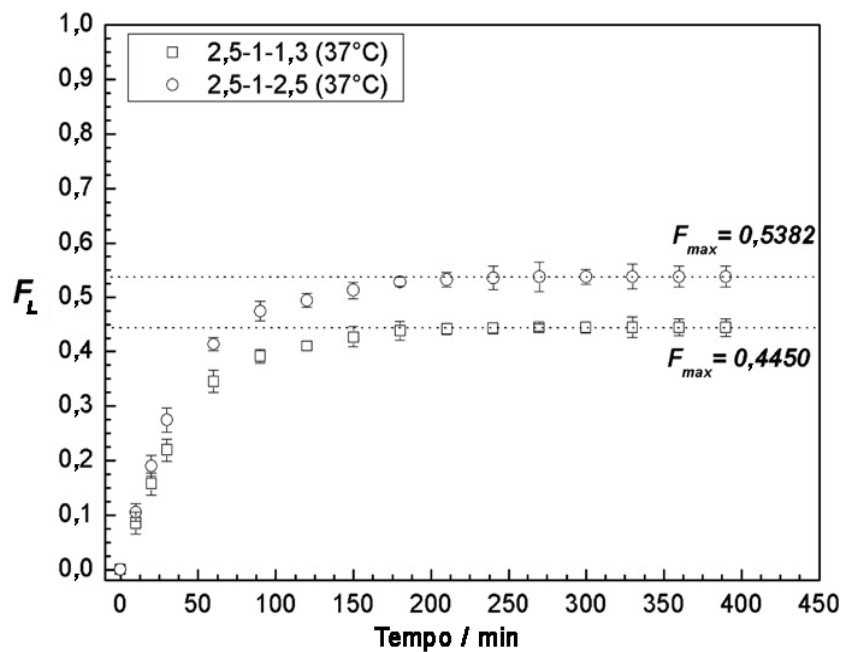


Figura 4.7 – Perfil de liberação da vitamina B<sub>12</sub> a partir dos hidrogéis (2,5-1-1,3) e (2,5-1-2,5). Pode ser observado o efeito do conteúdo de PNIPAAm na velocidade de liberação e no valor da fração máxima de vitamina B<sub>12</sub> liberada,  $F_{max}$ .

#### 4.3.1. MODELO MATEMÁTICO QUE PREDIZ COMPLETAMENTE O PERFIL DA LIBERAÇÃO DO SOLUTO A PARTIR DO HIDROGEL

Como já mencionado neste trabalho a liberação do soluto a partir do hidrogel é tratada como um fenômeno de partição. O termo  $\alpha$  é o parâmetro que determina a ocorrência desse fenômeno e pode ser calculado a partir da Equação 4.1. Seu valor expressa a afinidade física e química do soluto entre o hidrogel e o solvente. Quando o termo  $\alpha > 0$  ocorre a difusão do soluto entre as fases hidrogel e solvente. Isso significa que os processos de liberação e absorção do soluto ocorrem simultaneamente.

As velocidades de liberação e absorção do soluto a partir do hidrogel podem ser avaliadas através da variação da concentração do soluto na solução com o tempo. No entanto, como o soluto liberado pode ser reabsorvido pelo hidrogel, sua concentração na solução será a diferença na quantidade de soluto liberado e absorvido. Deste modo, as variações da concentração do soluto na solução em qualquer tempo podem ser representadas por:

$$\frac{dC_{Lt}}{dt} = k_L(C_0 - C_{Lt}) - k_A(C_S - C_{At}) \quad (4.2)$$

Onde,  $C_{Lt}$  é a concentração do soluto liberado a partir do hidrogel em um instante qualquer  $t$ ,  $C_0$  é a concentração inicial do soluto no hidrogel,  $C_S$  é a concentração inicial de soluto no solvente,  $C_{At}$  é a concentração do soluto absorvido a partir do hidrogel em um tempo específico, sendo  $k_L$  e  $k_A$  as constantes de velocidades de liberação e absorção, respectivamente. A Equação 4.2 descreve que a velocidade de liberação do soluto, em um tempo específico, é diretamente proporcional à diferença entre a concentração do soluto liberado e absorvido. Para o sistema descrito aqui, foi primeiramente assumido que a

liberação do soluto segue uma cinética reversível de primeira ordem. Normalizando a Equação 4.2 em relação a  $C_0$  e considerando que se  $t = 0$  também  $C_S = 0$ , obtém-se:

$$\frac{(dC_{Lt}/C_0)}{dt} = k_L \left( \frac{C_0}{C_0} - \frac{C_{Lt}}{C_0} \right) - k_A \left( 0 - \frac{C_{At}}{C_0} \right) \quad (4.3)$$

Aqui, as razões  $(C_{Lt}/C_0)$  e  $(C_{At}/C_0)$  correspondem as frações de soluto liberado ( $F_L$ ) e absorvido ( $F_A$ ), respectivamente, em um tempo específico. Desta forma, a Equação 4.3 pode ser re-escrita como:

$$\frac{dF_L}{dt} = k_L(1 - F_L) + k_A F_A \quad (4.4)$$

Quando o sistema atinge a condição de equilíbrio ( $t \geq t_{eq}$ ),  $C_{Lt} = C_{At}$  e assim  $dF_L/dt = 0$  e, conseqüentemente,  $F_L = -F_A = F_{max}$ . A equação resultante pode ser representada como:

$$\frac{dF_L}{dt} = k_L(1 - F_L) - \frac{k_L}{\alpha} F_L \quad (4.5)$$

Integrando a Equação 4.5 nos limites 0,  $t$  e 0,  $F_L$  obtêm-se:

$$F_{max} \ln \left( \frac{F_{max}}{F_{max} - F_L} \right) = k_L t \quad (4.6)$$

Rearranjando a Equação 4.6, obtém-se a Equação 4.7, que descreve a fração de soluto liberada em qualquer tempo  $t$  para cinética de liberação reversível de primeira ordem.

$$F_L = F_{max} \left( 1 - e^{-(k_L/F_{max})t} \right) \quad (4.7)$$

Quando a liberação do soluto segue uma cinética de liberação reversível de segunda ordem, a velocidade de liberação do soluto em um dado instante é diretamente proporcional à diferença entre os quadrados da concentração do soluto liberado e absorvido. Assim,

$$\frac{dC_{Lt}}{dt} = k_L(C_0 - C_{Lt})^2 - k_A(C_S - C_{At})^2 \quad (4.8)$$

42Introduzindo na Equação 4.8 as mesmas considerações feitas nas Equações 4.3 e 4.4 obtêm-se:

$$\frac{dF_L}{dt} = k_L(1 - F_L)^2 - k_L \left(\frac{F_L}{\alpha}\right)^2 \quad (4.9)$$

Integrando a Equação 4.9 entre os limites 0,  $t$  e 0,  $F_L$  origina:

$$\frac{\alpha}{2} \ln \left( \frac{F_L - 2F_L F_{max} + F_{max}}{F_{max} - F_L} \right) = k_L t \quad (4.10)$$

A Equação 4.10 pode ser re-escrita na seguinte forma:

$$F_L = \frac{F_{max}(e^{2(k_L/\alpha)t} - 1)}{1 - 2F_{max} + e^{2(k_L/\alpha)t}} \quad (4.11)$$

As Figuras 4.8 e 4.9 mostram os dados experimentais para a liberação da vitamina B<sub>12</sub> a partir de hidrogéis (2,5 – 1– 1,3) e (2,5 – 1– 2,5) a 25 e a 37 °C em função do tempo, obtidos de acordo com a Equação 4.6 (cinética de primeira ordem, Figura 4.8) e Equação 4.10 (cinética de segunda ordem, Figura 4.9). Os gráficos ilustram uma relação linear.

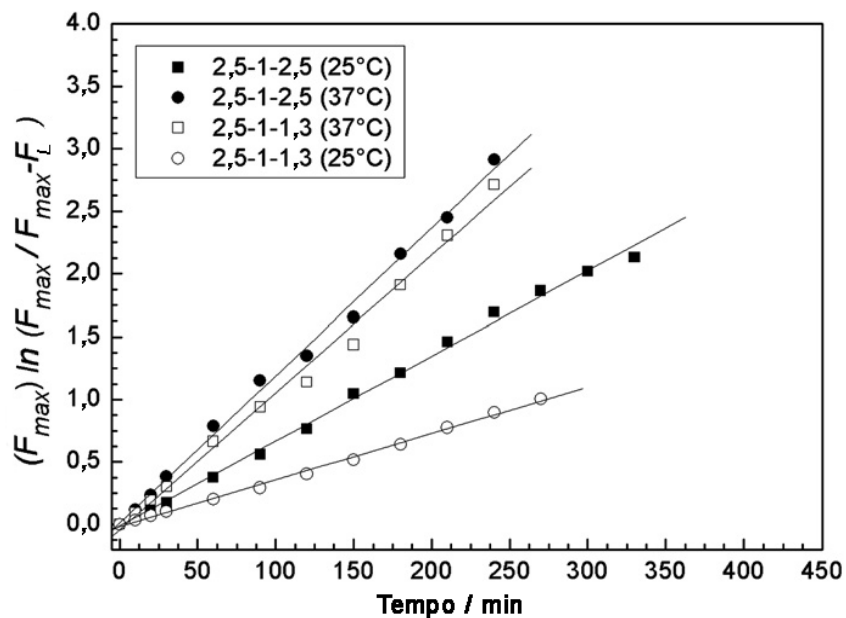


Figura 4.8 - Dados experimentais da liberação de vitamina B<sub>12</sub> em função do tempo a partir dos hidrogéis (2,5-1-1,3) e (2,5-1-2,5) a 25 e 37 °C, plotado de acordo com a Equação 4.6 (cinética reversível de primeira ordem). Os valores de R<sup>2</sup> obtidos a partir das análises da regressão linear foram maiores que 0,98.

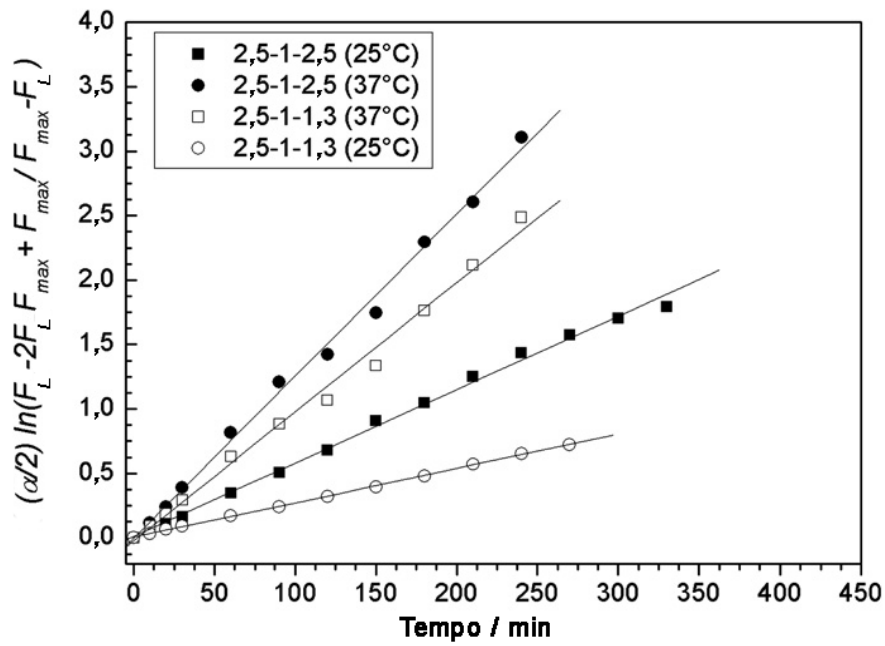


Figura 4.9 - Dados experimentais da liberação de vitamina B<sub>12</sub> em função do tempo a partir dos hidrogéis (2,5-1-1,3) e (2,5-1-2,5) a 25 e a 37 °C, plotado de acordo com a Equação 4.10 (cinética reversível de segunda ordem). Os valores de R<sup>2</sup> obtidos a partir das análises da regressão linear foram maiores que 0,98.

No procedimento para AA e AM, os mesmos comportamentos foram verificados (dados não apresentados). Os valores de R<sup>2</sup>, obtidos a partir das análises de regressão linear, para as cinéticas reversíveis de primeira e segunda ordem são apresentados na Tabela 4.2.

Tabela 4. - Valores de  $R^2$  obtidos a partir das avaliações das regressões lineares da Equação 4.7 (cinética de reversível de 1ª ordem) e da Equação 4.11 (cinética de reversível de 2ª ordem).

AA			
Temperatura (°C)	Composição do hidrogel	$R^2$ (Cinética reversível de 1ª ordem)	$R^2$ (Cinética reversível de 2ª ordem)
25	2,5-1-1,3	0,99655	0,99962
	2,5-1-2,5	0,99545	0,99882
37	2,5-1-1,3	0,98142	0,99633
	2,5-1-2,5	0,99721	0,99768
AM			
Temperatura (°C)	Composição do hidrogel	$R^2$ (Cinética reversível de 1ª ordem)	$R^2$ (Cinética reversível de 2ª ordem)
25	2,5-1-1,3	0,99707	0,99740
	2,5-1-2,5	0,98998	0,99540
37	2,5-1-1,3	0,99751	0,99895
	2,5-1-2,5	0,98859	0,99325
Vitamina B <sub>12</sub>			
Temperatura (°C)	Composição do hidrogel	$R^2$ (Cinética reversível de 1ª ordem)	$R^2$ (Cinética reversível de 2ª ordem)
25	2,5-1-1,3	0,99682	0,99648
	2,5-1-2,5	0,99591	0,99581
37	2,5-1-1,3	0,99228	0,99317
	2,5-1-2,5	0,99746	0,99952

Pode ser observado que para ambos os tratamentos cinéticos (primeira e segunda ordem) que os valores de  $R^2$  são consideravelmente maiores que 0,98.

As Figuras 4.10, 4.11 e 4.12 mostram curvas de  $F_L$  em função do tempo, obtidas a partir da aplicação do modelo proposto (equações 4.7 e 4.10) e a partir dos dados experimentais para a liberação da vitamina B<sub>12</sub> (Figura 4.10), AA (Figura 4.11) e AM (Figura 4.12) a partir dos hidrogéis (2,5–1–2,5) a 37 °C. As linhas contínuas e pontilhadas indicam cinéticas de liberação de primeira e segunda ordem respectivamente, enquanto que, os quadrados abertos indicam dados experimentais de liberação.

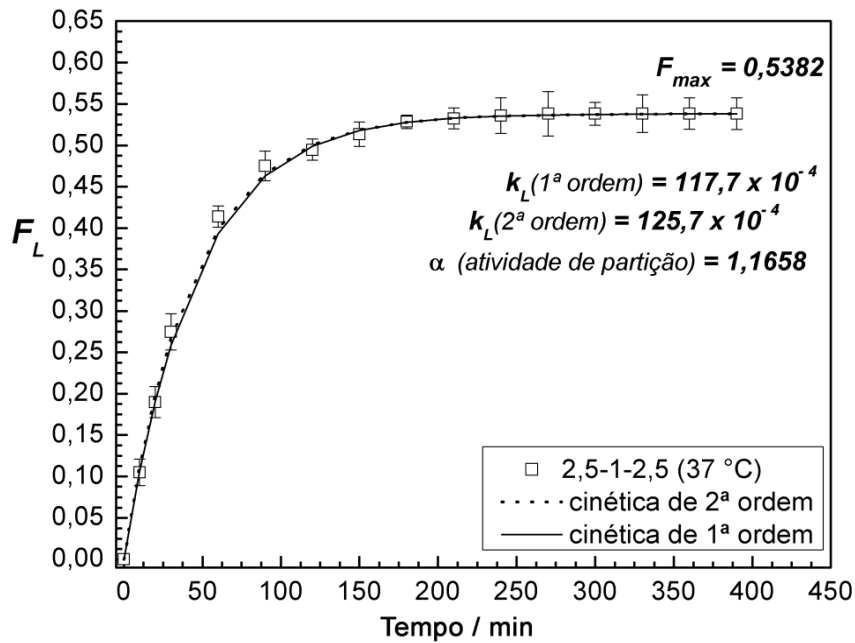


Figura 4.10 – Curvas de  $F_L$  em função do tempo para vitamina B<sub>12</sub> a partir de hidrogéis (2,5-1-2,5) a 37°C. A linha contínua é referente à cinética reversível de primeira ordem (Equação 4.7). A linha pontilhada é referente à cinética reversível de segunda ordem (Equação 4.11). Os quadrados abertos são os resultados experimentais de liberação.

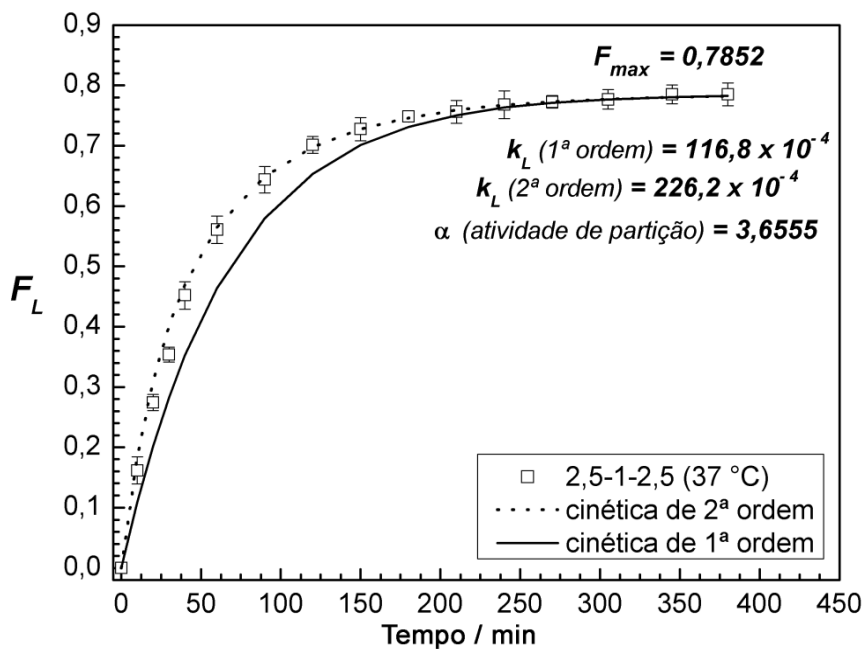


Figura 4.11 - Curvas de  $F_L$  em função do tempo para AA a partir de hidrogéis (2,5-1-2,5) a 37°. A linha contínua é referente à cinética reversível de primeira ordem (Equação 4.7). A linha pontilhada é referente à cinética reversível de segunda ordem (Equação 4.11). Os quadrados abertos são os resultados experimentais de liberação.

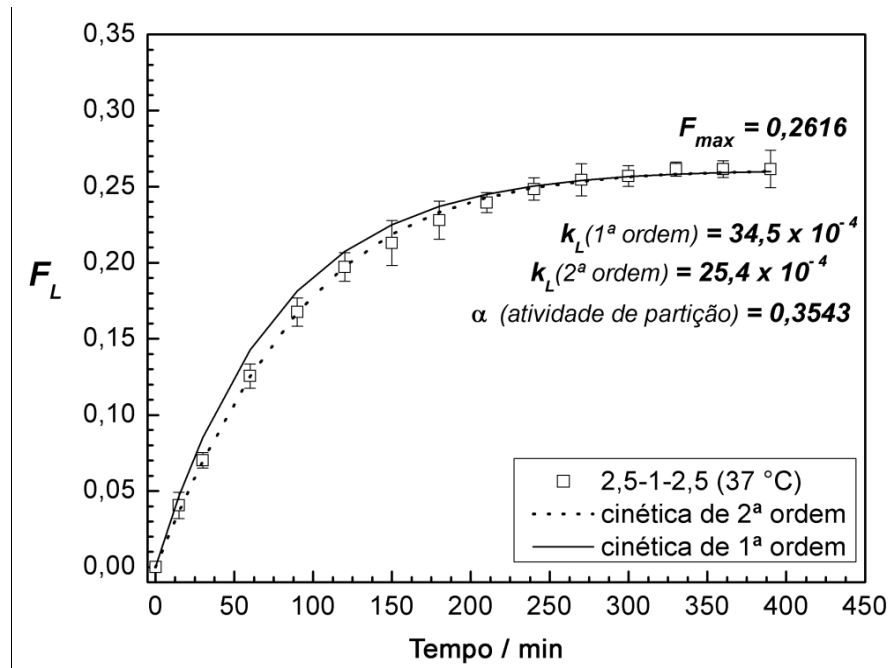


Figura 4.12 - Curvas de  $F_L$  em função do tempo para AM a partir de hidrogéis (2,5-1-2,5) a 37°C. A linha contínua é referente à cinética reversível de primeira ordem (Equação 4.7). A linha pontilhada é referente à cinética reversível de segunda ordem (Equação 4.11). Os quadrados abertos são os resultados experimentais de liberação.

Foi observada diferença significativa entre as curvas da cinética reversível de liberação de primeira ordem e de segunda ordem para os corantes AM e AA. No entanto, para a vitamina B<sub>12</sub> (Figura 4.10) nenhuma diferença significativa foi verificada entre as curvas das cinéticas de liberação de primeira e de segunda ordem reversível. A falta de concordância observada nos valores de  $F_L$  para as curvas da cinética de liberação reversível nas Figuras 4.11 e 4.12 pode ser explicada por meio dos valores do parâmetro  $\alpha$ .

Na Figura 4.13 é apresentado um gráfico de  $\alpha$  em função de  $F_{max}$  plotado a partir da Equação 4.1. Quando o valor de  $F_{max} \rightarrow 0,5$ , o valor de  $\alpha \rightarrow 1$  e a Equação 4.11 converte-se na Equação 4.7. Isto significa que, nesta situação, a cinética de liberação reversível de segunda ordem torna-se equivalente à cinética de liberação reversível de primeira ordem. Assim, foi inferido que a liberação do soluto no sistema estudado possui uma cinética de liberação reversível de segunda ordem e torna-se equivalente a uma cinética de liberação de



primeira ordem quando o valor de  $\alpha \rightarrow 1$ . Desta forma, a liberação do soluto a partir do hidrogel foi elucidada melhor pela Equação 4.11.

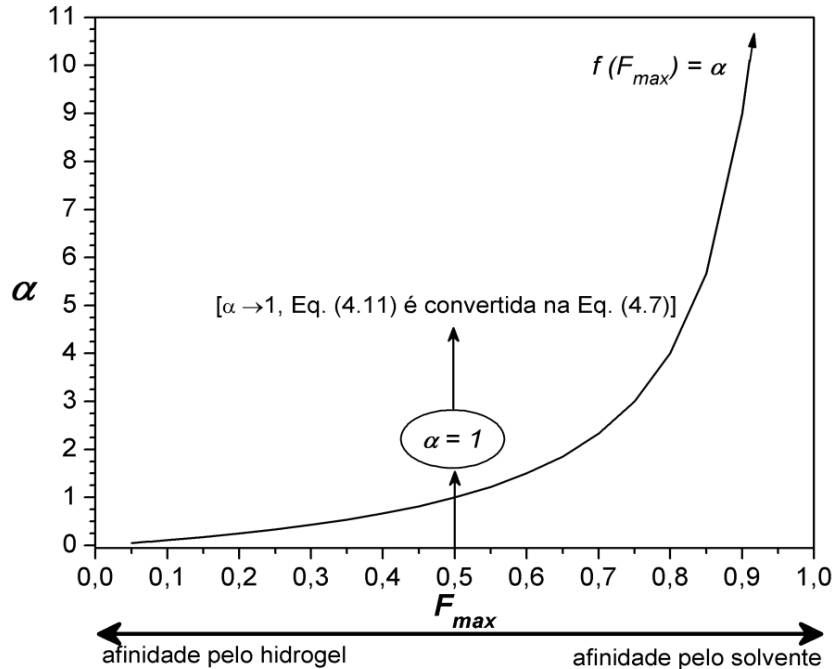


Figura 4.13 – Curva de  $\alpha$  como uma função de  $F_{max}$  plotado de acordo com a Equação 4.1.

Os valores da  $F_L$ , em qualquer tempo, dependem dos valores que os termos  $k_L$  e  $\alpha$  podem assumir que, por sua vez dependem das condições de temperatura, pressão, pH, força iônica, geometria do hidrogel, etc.,

Definindo a cinética de liberação como reversível e de segunda ordem, o tempo necessário para que a concentração do soluto no solvente atinja 50 % do valor da  $F_{max}$  ( $t_{1/2}$ ) pode ser determinado através da equação:

$$t_{1/2} = \frac{\alpha}{2k_L} \ln(3 - 2F_{max}) \quad (4.12)$$

Na Tabela 4.3 são apresentados os valores da  $F_{max}$ ,  $\alpha$ ,  $k_L$  e do  $t_{1/2}$  para a liberação de diferentes solutos em hidrogéis de diferentes composições a 25 e a 37 °C.

Tabela 4. – Valores de  $F_{max}$ ,  $\alpha$ ,  $K_L$ , e  $t_{1/2}$  para AA, AM e vitamina B<sub>12</sub> liberado a partir dos hidrogéis de PAAm-PNIPAAm. Os valores  $K_L$  e  $t_{1/2}$  são correspondentes a cinética reversível de 2ª ordem.

AA					
Temperatura (°C)	Composição	$F_{max}$	$\alpha$	$K_L (10^{-4})$	$t_{1/2}$ (min)
25	2,5-1-2,5	0,6176	2,282994	167,80	32,36
37	2,5-1-2,5	0,6953	3,655493	226,20	28,88
37	2,5-1-1,3	0,6601	1,941176	93,90	53,62
25	2,5-1-1,3	0,8155	1,615678	105,50	43,49
AM					
Temperatura (°C)	Composição	$F_{max}$	$\alpha$	$K_L (10^{-4})$	$t_{1/2}$ (min)
25	2,5-1-2,5	0,3065	0,441961	27,80	69,16
37	2,5-1-2,5	0,2616	0,354280	25,40	63,34
37	2,5-1-1,3	0,3074	0,443835	27,70	69,77
25	2,5-1-1,3	0,3490	0,536098	34,60	64,63
Vitamina B <sub>12</sub>					
Temperatura (°C)	Composição	$F_{max}$	$\alpha$	$K_L (10^{-4})$	$t_{1/2}$ (min)
25	2,5-1-2,5	0,3840	0,623377	56,90	43,98
37	2,5-1-2,5	0,5382	1,165440	125,70	30,33
37	2,5-1-1,3	0,4450	0,801802	100,20	29,88
25	2,5-1-1,3	0,2360	0,308901	26,60	53,85

Soluções tampão de pH 5 e força iônica ajustada para 0,1 mol kg<sup>-1</sup>, foram usadas nos experimentos de liberação a 25 e a 37 °C.

Apesar da vitamina B<sub>12</sub> exibir um valor de  $F_{max}$  de aproximadamente 0,5 a 37 °C, os valores de  $t_{1/2}$  são, em média, menores que os obtidos para AM e AA. Comparada com o corante AM, a vitamina B<sub>12</sub> foi liberada do hidrogel mais rapidamente. O AM apresenta valores maiores para  $t_{1/2}$  e menores para  $F_{max}$ . Isto significa que este corante exibe uma menor velocidade de liberação, assim como uma menor fração liberada no equilíbrio. O corante AM possui um perfil de liberação mais prolongado em relação aos outros solutos estudados. Isto significa que dentre os solutos estudados o AM tem propriedades mais adequadas para uso em sistemas de liberação prolongada em relação aos demais solutos estudados. Apesar de o AM possuir valor de massa molecular próxima à do AA (Tabela 4.1), ele apresenta um perfil de liberação diferente. Com aumento da temperatura de 25 para 37 °C, o valor da  $F_{max}$  para o AA aumenta significativamente, enquanto que a  $F_{max}$  do AM apresenta apenas uma leve diminuição.

#### 4.3.2. O SIGNIFICADO DA EQUAÇÃO 4.11

A Equação 4.11 prediz completamente a liberação de solutos *in vitro* a partir de hidrogéis. Além disto, os mecanismos de difusão Fickiana e relaxamento macromolecular, inerentes aos modelos relatados na literatura (MASARO e ZHU, 1999; RITGER e PEPPAS, 1987a, 1987b; KIM e BAE, 1992; BRAZEL e PEPPAS, 1999a, 1999b, 2000; SIEPMANN e PEPPAS, 2001; SERRA et al., 2006) foram considerados, neste modelo, como fatores (ou variáveis do sistema) cuja contribuição está intrínseca nos parâmetros  $\alpha$  e  $k_L$ . É necessário relatar que a geometria do hidrogel também foi outra variável considerada intrínseca no parâmetro  $k_L$  e que a razão  $(k_L/\alpha)$  representa uma relação importante entre os parâmetros, cinético e de partição, que ainda não tem sido relatado por outros modelos matemáticos.

Assim, este modelo oferece uma vantagem em relação aos demais modelos até então descritos na literatura, uma vez que pode prever todo o perfil de liberação do soluto independente da forma geométrica do hidrogel.

#### 4.4. CONCLUSÕES

A absorção e a liberação de solutos em tecnologias baseadas em hidrogéis podem ser entendidas mais facilmente quando são tratadas como um fenômeno de partição e não simplesmente como um processo difusional. Isto porque os possíveis valores para  $\alpha$  possuem um efeito apreciável nos valores da  $F_L$  e  $v_L$ .

Estudos da cinética de liberação revelaram que a liberação do AM, AA e da vitamina B<sub>12</sub> a partir de hidrogéis semi-IPN de PAAm-PNIPAAm, seguiu uma cinética reversível de segunda ordem. Porém, a cinética de liberação reversível de primeira ordem torna-se equivalente à cinética de liberação reversível de segunda ordem quando o valor de  $\alpha \rightarrow 1$ .

O modelo matemático proposto previu os valores da  $F_L$  para a vitamina B<sub>12</sub>, AM e AA a partir de hidrogéis semi-IPN para qualquer tempo. Além disso, o modelo ofereceu vantagem em relação aos demais descritos na literatura (os quais prevêem apenas os primeiros 60 % de liberação do soluto), porque descreveu 100 % do perfil de liberação do soluto a partir do hidrogel.

## CAPÍTULO 5

### ESTUDO *IN VITRO* DA LIBERAÇÃO DO DICLOFENACO DE POTÁSSIO A PARTIR DE HIDROGÉIS A BASE DE GOMA ARÁBICA MODIFICADA

#### 5.1. INTRODUÇÃO

As avaliações do hidrogel para aplicação como dispositivo de liberação controlada de fármaco requer um envolvimento multidisciplinar. Isto porque, os ensaios e testes requeridos envolvem conhecimentos relativos às áreas de química, farmácia/farmacologia, biomédicas e matemática. Consiste em um amplo e complexo estudo sendo necessária a realização de vários ensaios *in vitro* e *in vivo*. Os estudos *in vitro* são importantes porque fornecem informações estratégicas no desenvolvimento do hidrogel e no entendimento de suas propriedades. Eles geralmente englobam os ensaios de intumescimento, carregamento e liberação de soluto, testes de biodegradabilidade e testes de toxicidade celular. Os hidrogéis aprovados nos testes *in vitro* são destinados aos estudos *in vivo*. No entanto, quando reprovados, eles não são promissores ao uso humano, porém, nada impede que sejam utilizados em outras áreas tecnológicas.

Neste capítulo são descritos os estudos *in vitro* da liberação do diclofenaco de potássio a partir dos hidrogéis estímulos-responsivos H-GAm(75-15-10) e H-GAm(60-30-10). O objetivo principal consiste em verificar se esses hidrogéis possuem potenciais para serem usados como dispositivo oral para liberação modificada de fármaco. O modelo cinético de liberação descrito no Capítulo 4 é utilizado aqui como ferramenta para avaliar o perfil de liberação do fármaco a partir daqueles hidrogéis. Parâmetros como velocidade de liberação, atividade de partição e fração máxima de soluto liberado fornecem informações importantes

e estratégias que possibilitam concluir se os hidrogéis serão promissores para atuarem na finalidade requerida.

## 5.2. MATERIAIS E MÉTODOS

### 5.2.1. MATERIAIS

Goma Arábica modificada (GAm); Persulfato de Sódio (SPS, 99 %, CAS: 7775-27-1, Vertec); N, N-Dimetilacrilamida (DMAAm, 99 %, CAS: 2680-03-7, Aldrich); Ácido Metacrílico (AcMet, 99 %, CAS: 79-41-4, Aldrich); Diclofenaco de Potássio (DFK, 100 ± 1 %, CAS: 15307-79-6, fabricante Tanagyn fornecido por Pharmanostra).

### 5.2.2. SÍNTESES/CARREGAMENTOS DOS HIDROGÉIS COM O DFK

Como descrito no Capítulo 1, o carregamento de soluto no hidrogel pode ser feito de duas formas: pós-carregamento e carregamento *in-situ*. Foi escolhido o método do carregamento *in-situ*, porque ele geralmente possibilita maior carga de fármaco no hidrogel (LIN E METTERS, 2006). Para isso, foram preparados cilindros de hidrogéis H-GAm(75-15-10) e H-GAm(60-30-10) contendo DFK (Figura 5.1).



Figura 5.1 - Foto das matrizes de hidrogéis H-GAm(60-30-10) com e sem DFK.

As quantidades dos constituintes das respectivas formulações para a síntese dos hidrogéis estão descritas na Tabela 5.1. Após a mistura e homogeneização dos constituintes, alíquotas de 10 mL de cada formulação foram adicionadas em moldes cilíndricos, os quais foram aquecidos a 75 °C por 45 min. Em seguida, os cilindros de hidrogéis de cada formulação foram secos em estufa a 50 °C por 48 h. A razão entre as massas do DFK e dos constituintes das formulações foi de 20 mg/g (mg de fármaco/ grama de hidrogel seco).

**Tabela 5.1 – Formulações dos hidrogéis H-GAm(75-15-10) e H-GAm(60-30-10) contendo DFK.**

Constituintes	Formulação (75-15-10)
GAm	3,0 g
DMAAm	0,6 g
AcMet	0,4 g
SPS (0,024/mL)	0,0024 g
DFK (20 mg/mL)	0,08 g
H <sub>2</sub> O	q.s.p. 40 mL
Constituintes	Formulação (60-30-10)
GAm	2,4 g
DMAAm	1,2 g
AcMet	0,4 g
SPS (0,024/mL)	0,0024 g
DFK (20 mg/mL)	0,08 g
H <sub>2</sub> O	q.s.p. 40 mL

### 5.2.3. ESTUDOS DE LIBERAÇÃO DO DFK A PARTIR DOS HIDROGÉIS DESENVOLVIDOS

O fluído de simulação gástrico (FSG) sem pepsina e o fluído de simulação intestinal (FSI) sem pancreatina, foram preparados segundo a 28<sup>a</sup> Farmacopéia dos Estados Unidos (USP XXVIII, 2006). Devido à insolubilidade do DFK no FSG, os ensaios de liberação foram realizados somente em FSI. Cada matriz de hidrogel seca, inicialmente pesada, foi submersa em 250 mL do FSI contido nos recipientes do dissolutor (Nova Ética®, Mod. 299). A temperatura utilizada foi de 37 °C e a velocidade de agitação das pás do dissolutor foram de 50 rpm. Em tempos pré-estabelecidos, amostras de 3 mL foram coletadas dos recipientes e medidas da absorbância do DFK ( $\lambda_{\max} = 271 \text{ nm}$ ) foram registradas em um

espectrofotômetro UV-Vis (Shimadzu, UV mini 1240) em função do tempo. Após as medidas as alíquotas os 3 mL foram retornadas aos recipientes do dissolutor. Os ensaios de liberação do DFK a partir dos hidrogéis foram realizados em triplicatas. As concentrações de fármaco liberados no FSI nos tempos pré-estabelecidos foram determinadas a partir da curva de calibração do DFK (Figura 5.2)

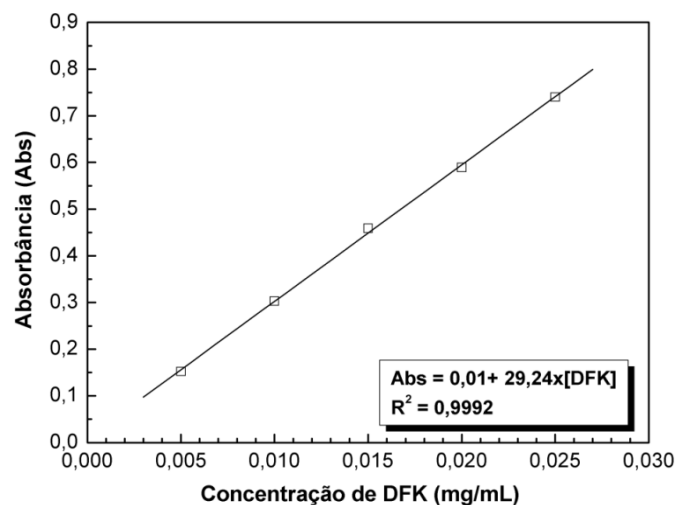


Figura 5.2 – Curva de Abs vs. concentração (mg/mL) para o DFK em FSI a 37 °C.

### 5.3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

#### 5.3.1. DICLOFENACO DE POTÁSSIO (DKF)

Diclofenaco de potássio, 2-[(2,6-diclorofenil)amino] ácido bezenoacético de potássio (Figura 5.3), é um antiinflamatório não esteróide que possui acentuadas propriedades analgésica, antiinflamatória e antipirética. O mecanismo de ação do diclofenaco envolve a inibição da biossíntese das prostaglandinas, substâncias estas relacionadas à gênese da inflamação, dor e febre. Este fármaco é comumente indicado para alívio sintomatológico das formas agudas e crônicas das artrites reumatóides, osteoartrites, espondilite anquilosante, espondilartrite, reumatismo não articular, sinovites, tenosinovites, bursites, epicondilites. Também é indicada para combater dores e inflamações pós-operatórias, especialmente em



ortopedia e odontologia, assim como em quadros de dismenorréia e síndromes dolorosas da coluna vertebral. Atua como coadjuvante no tratamento de processos infecciosos acompanhados de dor ou inflamação severa tais como faringoamigdalites e otites (BRUNTON et al., 2006). Em pH < 4,5 ocorre o predomínio do DFK na forma não-ionizada e portanto possui baixa solubilidade em água (MERCK index, 1996).

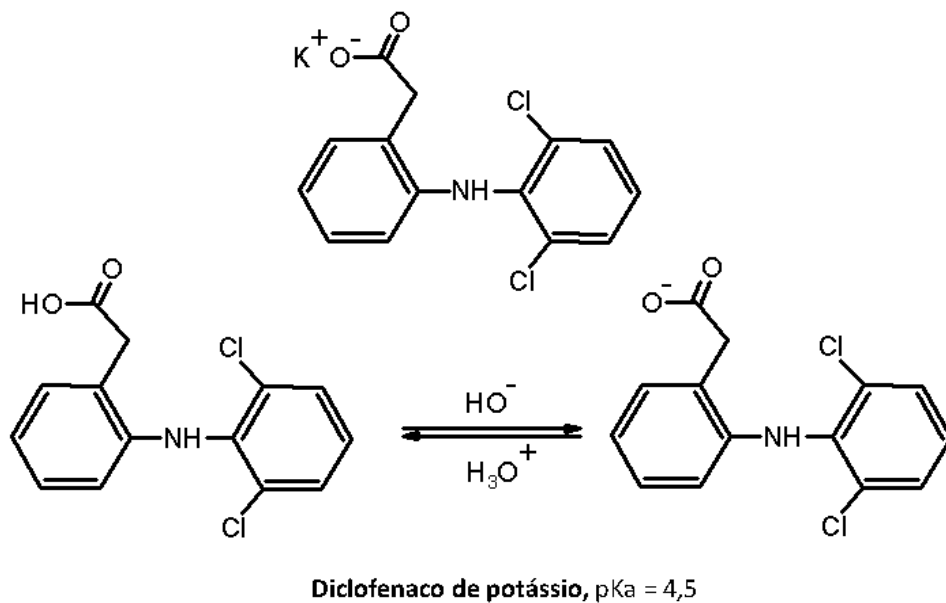


Figura 5.3 - Esquema da estrutura química do DFK. Em baixos valores de pH ocorre a predominância do DFK na forma não-ionizada.

### 5.3.2. A LIBERAÇÃO DO DFK A PARTIR DOS HIDROGÉIS H-GAm(75-15-10) E H-GAm(60-30-10).

Na Figura 5.4 são apresentadas as fotos do hidrogel H-GAm(75-15-10) no FSI em diferentes tempos liberação.

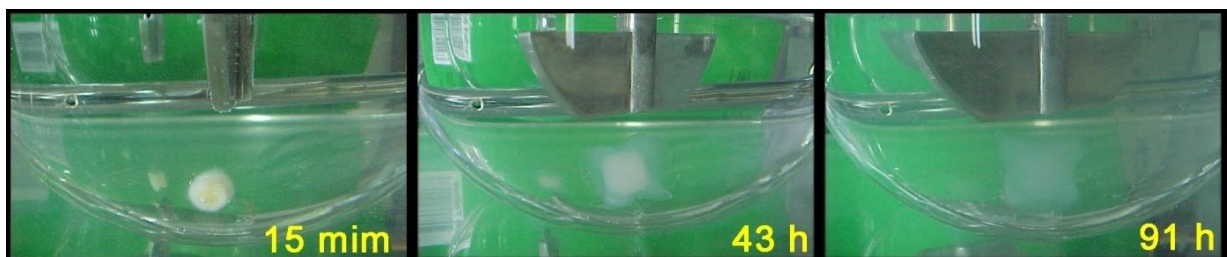


Figura 5.4 – Fotos do hidrogel H-GAm(75-15-10) em diferentes tempo liberação. Em 43 h de liberação pode-se verificar melhor a existência da fase vítrea e da fase elástica intumescida.

Na Figura 5.5 são apresentadas as variações nas concentrações de DFK (mg/mL) no FSI vs. tempo para os hidrogéis H-GAm(75-15-10) e H-GAm(60-30-10) na temperatura de 37 °C.

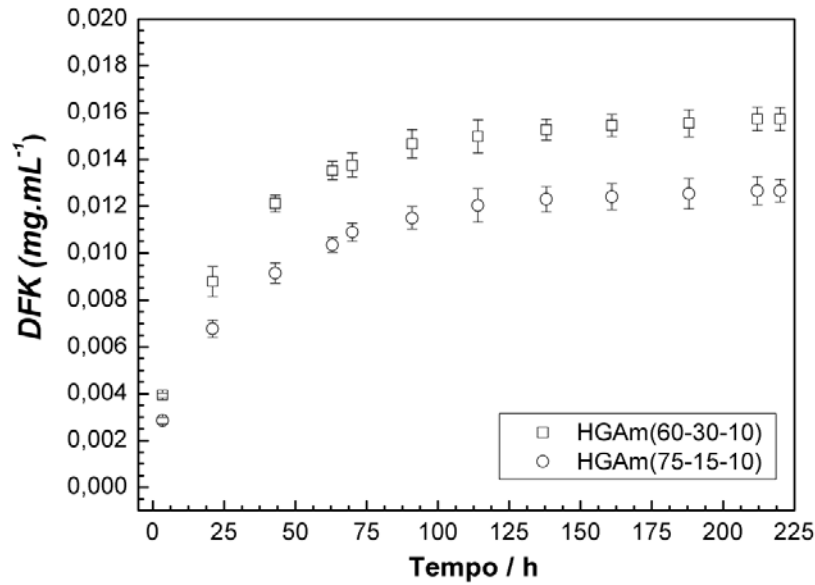


Figura 5.5 – Concentrações de DFK no FSI vs. tempo para os hidrogéis H-GAm(60-30-10) e H-GAm(75-15-10) a 37 °C.

Relacionando a concentração de DFK (mg/mL) no FSI (Figura 5.5) com a quantidade inicial de DFK presente no hidrogel, a quantidade de DFK liberada passa a ser expressa em termo de fração liberada (Figura 5.6). Com a normalização, a atividade de partição ( $\alpha$ ) do DFK entre as fases hidrogel e FSI pode ser facilmente calculada a partir da Equação 4.1.

Considerando que a liberação do DFK a partir dos hidrogéis H-GAm(75-15-10) e H-GAm(60-30-10) segue uma cinética reversível de 2ª ordem, e utilizando os respectivos valores de  $F_{max}$  e  $\alpha$  na Equação 4.10, pode-se determinar a constante de velocidade de liberação ( $k_L$ ) do DFK de cada hidrogel (Figura 5.7).

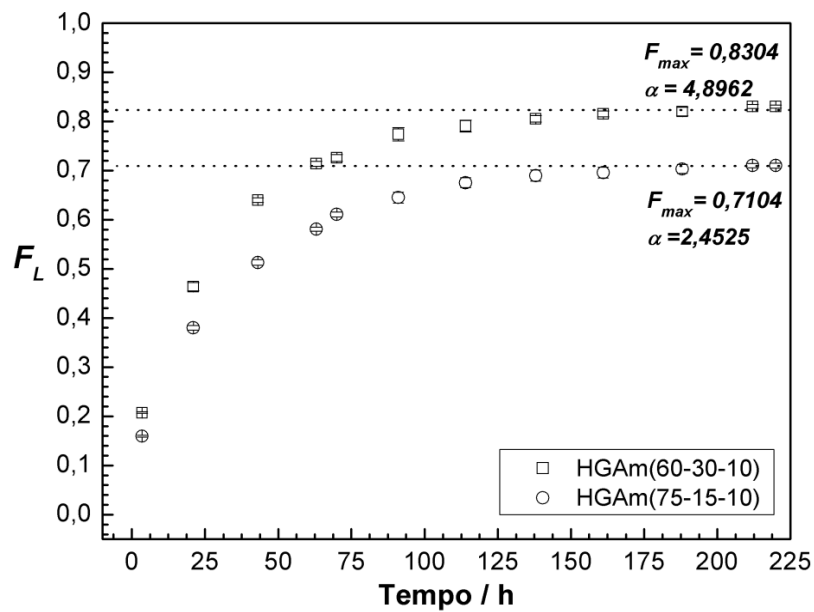


Figura 5.6 - Frações liberadas  $F_L$  de DFK a partir dos hidrogéis H-GAm(60-30-10) e H-GAm(75-15-10) em função do tempo na temperatura de 37 °C. O termo  $F_{max}$  representa a fração máxima de DFK liberada e o termo  $\alpha$  é atividade de partição do DFK que ocorre entre as fases hidrogel e FSI.

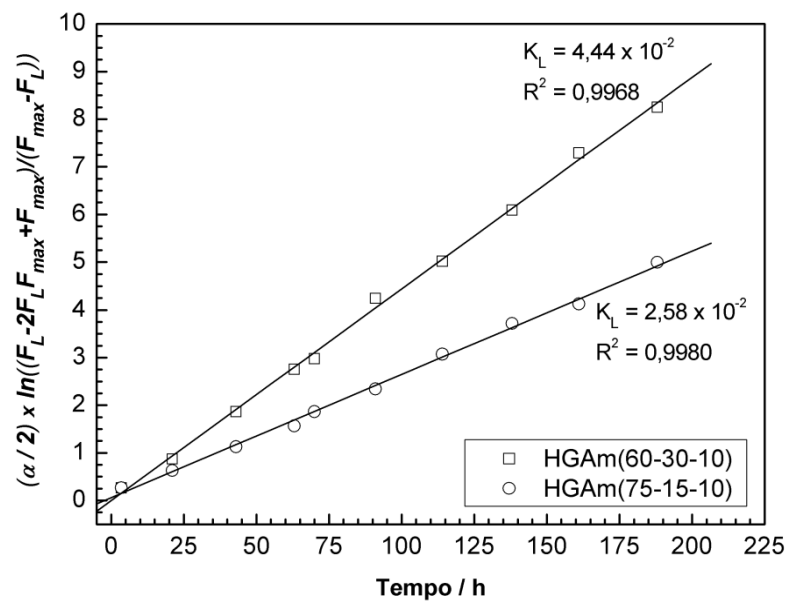


Figura 5.7 - Dados experimentais da liberação do DFK vs. tempo para os hidrogéis H-GAm(60-30-10) e H-GAm(75-15-10) a 37°C. Os gráficos foram plotados de acordo com a Equação 4.10 (cinética reversível 2ª ordem). O coeficiente angular de cada curva é  $k_L$ . Os valores de  $R^2$  foram obtidos das análises da regressão linear feita a partir dos resultados experimentais de cada hidrogel.

Com valores de  $k_L$ , pode-se utilizar a Equação 4.11 e determinar as frações de DFK liberado a partir dos hidrogéis para qualquer tempo  $t$ . Na Figura 5.8 são apresentados os valores calculado a partir do modelo matemático (Equação 4.11) e experimentais das frações

de DFK liberado em função do tempo  $t$ , para os hidrogéis H-GAm(75-15-10) e H-GAm(60-30-10) respectivamente.

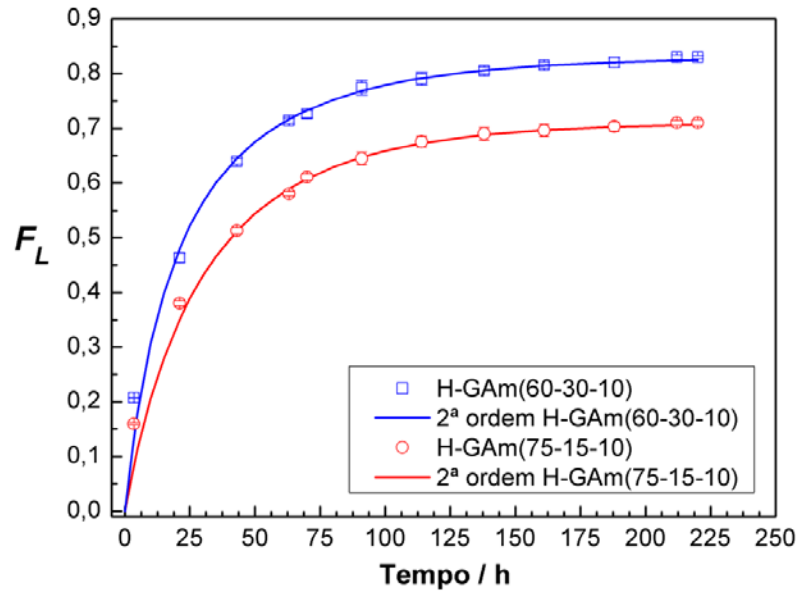


Figura 5.8 - Curvas da  $F_L$  do DFK vs. tempo a partir dos hidrogéis H-GAm(60-30-10) e H-GAm(75-15-10) a 37°C. As linhas contínuas correspondem à curva de liberação referente à cinética reversível de segunda ordem (Equação 4.11). Os quadrados e círculos são os resultados experimentais de liberação do DFK.

Por meio da Equação 4.12 foi calculado o tempo necessário para que a concentração de DFK no FSI atinja 50 % do valor da  $F_{max}$  ( $t_{1/2}$ ). Na Tabela 5.2 são apresentados os valores da  $F_{max}$ ,  $\alpha$ ,  $k_L$  e  $t_{1/2}$  para a liberação de DFK a partir dos hidrogéis H-GAm(75-15-10) e H-GAm(60-30-10) a 37 °C.

Tabela 5.2 - Valores da  $F_{max}$ ,  $\alpha$ ,  $k_L$  e do  $t_{1/2}$  para a liberação de DFK a partir dos hidrogéis H-GAm(75-15-10) e H-GAm(60-30-10) a 37 °C.

Hidrogéis	$F_{max}$	$\alpha$	$k_L (h^{-1})$	$t_{1/2} (h)$
H-GAm(60-30-10)	0,8304	4,8962	0,04440	16,10
H-GAm(75-15-10)	0,7104	2,4526	0,02605	21,51

A mudança na composição do hidrogel altera o valor da atividade de partição  $\alpha$  do DFK entre a fase hidrogel e FSI e o valor de  $k_L$  (Tabela 5.2). Como resultado, pode ser observada diferença na velocidade de liberação e na quantidade máxima de DFK liberado a partir dos hidrogéis. Fica evidente, pelos valores de  $t_{1/2}$ , que o aumento quantidade da GAM na composição do hidrogel favorece a sustentação do fármaco na matriz. No caso destes

hidrogéis, a diferença na composição alterou significativamente a velocidade de liberação. O aumento da fração da GAm provavelmente deve ter alterado o grau de ionização, o grau de reticulação, a velocidade de hidratação do hidrogel, etc., mudando conseqüentemente a partição e a velocidade de liberação. O alto valor de  $t_{1/2}$  dos hidrogéis infere que tais matrizes podem ser utilizadas como dispositivos para liberação modificada de fármaco.

### 5.3.3. OS HIDROGÉIS H-GAm(75-15-10) E H-GAm(60-30-10) COMO DISPOSITIVOS ORAL PARA LIBERAÇÃO COLO-ESPECÍFICA DE DFK

Como já descrito, os dispositivos de liberação devem proteger o fármaco da degradação ou inativação e liberá-lo em local específico do organismo com velocidade controlada (CAVALCANTI et al. 2002). Os hidrogéis H-GAm(60-30-10) e H-GAm(75-15-10) apresentaram alto valor de  $t_{1/2}$  e portanto podem ser utilizados como dispositivos oral para liberação colo-específica de DFK.

Os valores de pH do trato-gastrintestinal (TGI) e o tempo de trânsito dos alimentos ao longo do tubo digestivo são considerados elementos estratégicos no desenvolvimento de novos sistemas oral de liberação modificada de fármaco. Na Tabela 5.3 são descritos os valores de pH e do tempo de trânsito para cada região do TGI.

**Tabela 5.3 - Valores médios do pH e do tempo de trânsito dos alimentos em cada região do TGI (adaptado de: Vervoort, 1998; Reddy et al., 1999).**

	Estômago	Intestino delgado	Colo
pH (médio)	1 – 3,5	5 - 7	6 – 7,5
Tempo de trânsito	5 min - 2 h	3 - 4 h	20 - 35 h

No estômago, o baixo pH e a maior velocidade de esvaziamento gástrico constituem dois fatores limitantes para liberação e absorção de fármaco. A velocidade do esvaziamento gástrico de um indivíduo geralmente está relacionada à presença e/ou ausência de

alimentos. O baixo pH e a presença de enzima digestiva tornam o estômago um local inadequado para liberação de fármacos peptídeos e de outros produtos provenientes da biotecnologia, pois essas substâncias são inativadas neste ambiente (VAN DEN MOOTER, 1995; DAVIS, 1986). No intestino delgado, o tempo de trânsito parece não ser afetado pelo tamanho do dispositivo farmacêutico e pela presença ou não de alimentos (WILDING et al., 2001). Nesta região do TGI, o tempo de trânsito é de 3 a 4 h (Tabela 5.3). A limitação para liberação de fármaco no intestino delgado é a intensa atividade de enzimas pancreáticas. Essas enzimas podem degradar os fármacos e isto impossibilita seu uso via oral (REDDY et al., 1999). Diante dessas particularidades, o colo tem sido amplamente sugerido como local mais apropriado à liberação de fármacos, principalmente na região denominada ileocecal. A baixa atividade de enzimas digestivas e o pH em torno de 7 possibilitam a integridade do fármaco nessa região do TGI. Além disso, o grande tempo de trânsito de 20 – 35 h permite um longo período de residência do dispositivo terapêutico na região colônica (FRIEND, 2005).

Se considerarmos que os hidrogéis sejam administrados via oral, eles que alcançarão o colo em torno 6 h. A  $F_L$  de DFK em 6 h pode ser calculada utilizando a Equação 4.11. Dividindo o valor da  $F_L$  em 6 h pela  $F_{max}$  determina-se a quantidade de fármaco liberado pelo dispositivo antes do local alvo de liberação, neste caso o colo. Assim, o hidrogel H-GAm(60-30-10) liberou no período de 6 h 25 % do DFK carregado, enquanto o hidrogel H-GAm(75-15-10) liberou somente 19 % do DFK carregado. Isto significa que o hidrogel H-GAm(75-15-10), quando utilizado como dispositivo oral para liberação sustentada de DFK, é superior ao hidrogel H-GAm(60-30-10). A menor velocidade de liberação de DFK e a maior carga de fármaco disponível para liberação no colo são as principais vantagens apresentadas pelo hidrogel H-GAm(75-15-10) nos estudos *in vitro* de liberação.

É importante descrever que os ensaios *in vitro* de liberação foram realizados somente em FSI. Uma melhor simulação das condições fisiológicas do TGI pode ser feita se as matrizes de hidrogéis forem primeiramente submetidas às condições de simulação gástrica por 2 h, em seguida submetidas às condições de simulação intestinal por mais 4 h e só então colocadas sob condições que simulem o ambiente colônico.

Se nos ensaios *in vitro* de liberação os hidrogéis forem primeiramente submetidos ao FSG por 2 h e só depois ao FSI, pode-se inferir, a princípio, que os percentuais de liberação do DFK a partir dos hidrogéis serão inferiores em relação aos calculados somente nos testes em FSI. No FSG o DFK é insolúvel e os hidrogéis possuem baixos valores de intumescimento. Provavelmente, nas 2 h iniciais o DFK quase não é liberado e pode-se concluir que os dispositivos de liberação, em tese, chegarão ao colo com maior carga de DFK disponíveis para liberação. Em outras palavras, a liberação prematura de 25 % (hidrogel H-GAm(60-30-10)) e 19 % (hidrogel H-GAm(75-15-10)) será minimizada se nas 2 h iniciais de liberação os hidrogéis forem submetidos ao FSG.

#### 5.4. CONCLUSÃO

Realizando os estudos *in vitro* de liberação e utilizando o modelo cinético de liberação como ferramenta para avaliar o perfil de liberação do DFK a partir dos hidrogéis H-GAm(60-30-10) e H-GAm(75-15-10), pode-se concluir com base no valor de  $t_{1/2}$  que ambos os hidrogéis possuem potencial para serem utilizados como dispositivos orais de liberação modificada de DFK. Porém, o hidrogel com maior quantidade de GAm é em tese o mais indicado ao uso como dispositivo oral de liberação colo-específica porque possui menor velocidade de liberação e menor percentual de liberação prematura.

## CAPÍTULO 6

### CONSIDERAÇÕES FINAIS DO TRABALHO

Os resultados dos estudos *in vitro* de liberação do diclofenaco de potássio a partir dos hidrogéis H-GAm(75-15-10) e H-GAm(60-30-10) abrem perspectivas para uso destes como dispositivos de liberação colo-específica de fármacos. Para tal aplicação, testes futuros devem ser realizados para avaliar a biodegradabilidade e biocompatibilidade destes hidrogéis. Se aprovados, ensaios de liberação com outros fármacos podem ser realizados e o seu potencial de uso, como dispositivos de liberação colo-específica de fármaco, pode ser analisado pelo modelo cinético de liberação descrito no Capítulo 4 desta tese. Neste sentido, um estudo interessante seria avaliar o perfil de liberação dos fármacos antiinflamatórios a partir dos hidrogéis. A utilização oral desses fármacos em dispositivos orais de liberação colo-específica pode trazer avanços significativos nas terapêuticas. A liberação controlada e/ou modificada dos fármacos antiinflamatórios a partir do hidrogel evitaria oscilações na concentração plasmática e menos efeitos colaterais.

Outro estudo interessante seria estender a funcionalidade dos hidrogéis pH-responsivos utilizando-os em dispositivos multifuncionais de liberação controlada de fármaco. Sua função nestes dispositivos seria atuar como “controlador” que ativa ou desativa a liberação frente à variação do pH fisiológico. Neste caso o hidrogel não atuaria mais como matriz reservatório. Assim, poderia ser projetado um dispositivo multifuncional de liberação controlada de fármaco baseado nos hidrogéis H-GAm(75-15-10) e H-GAm(60-30-10) para carregar altas doses de fármaco e promover a liberação controlada no local de ação desejado.



## CAPÍTULO 7

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMIDON, G. L.; LEE, P. I.; TOPP, E. M. Transport Processes in Pharmaceutical Systems. In: KOU, J.H. **Transport and Polymer System**. New York: Marcel Dekker Inc., 2000, Cap. 12, p. 458-487.

AMSDEN, B. Solute diffusion within hydrogels. Mechanisms and models. **Macromolecules**, v. 31, p. 8382–8395, 1998.

ATYABI, F.; MAJZOUB, S.; IMAN, M.; SALEHI, M.; DORKOOSH, F. In vitro evaluation and modification of pectinate gel beads containing trimethyl chitosan, as a multi-particulate system for delivery of water-soluble macromolecules to colon. **Carbohydr Polym.**, v. 61, p. 39–51, 2005.

BASAN, H.; GUMUSDERELIOGLU, M.; ORBEY, M. T. Release characteristics of salmon calcitonin from dextran hydrogels for colon-specific delivery. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v.65, p. 39-46, 2007.

BRANNON-PEPPAS, L.; PEPPAS, N. A. Equilibrium swelling behavior of pH-sensitive hydrogels. **Chem. Eng. Sci.**, v. 46, p. 715–722, 1991.

BRANNON-PEPPAS, L.; PEPPAS, N. A. The equilibrium swelling behavior of porous and non-porous hydrogels. In: BRANNON-PEPPAS, L.; HARLAND, R. S. **Absorbent Polymer Technology** Amsterdam: Elsevier, 1990, p. 67–75.

BRAZEL, C. S.; PEPPAS, N. A. Dimensionless analysis of swelling of hydrophilic glassy polymers with subsequent drug release from relaxing structures. **Biomaterials**, v. 20, p. 721–732, 1999.

BRAZEL, C. S.; PEPPAS, N. A. Mechanisms of solute and drug transport in relaxing, swellable, hydrophilic glassy polymers. **Polymer**, v. 40, p. 3383–3398, 1999.

BRAZEL, C. S.; PEPPAS, N. A. Modeling of drug release from swellable polymers. **Eur. J. Pharm. Biopharm.** v. 49, p. 47–58, 2000.

BRUNTON, L. L.; LAZO, J. S.; PARKER, K. L. Goodman & Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics. In: SKIDGEL, R. A.; ERDOS, E. G. **Histamine, Bradykinin, and their Antagonists**. New York: The McGraw-Hill Companies Inc., 2006. Ed. 11<sup>a</sup>, Cap. 24.

BUCHHOLZ, F. L.; GRAHAM, A. T. **Modern Superabsorbent Polymer Technology**. New York: Wiley–VCH, 1998.

CAI, S. S.; LIU, Y.; SHU, X. Z.; PRESTWICH, G. D. Injectable glycosaminoglycan hydrogels for controlled release of human basic fibroblast growth factor. **Biomaterials**, v. 26, p. 6054–6067, 2005.

CAVALCANTI, O. A.; VAN DER MOOTER, G.; CARAMICO-SOARES, I.; KINGET, R. Polysaccharides as excipients for colon-specific coatings. Permeability and swelling properties of casted films. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 28, p. 157-164, 2002.

CHEN, L. G.; LIU, Z. L.; ZHUO, R. X. Synthesis and properties of degradable hydrogels of konjac glucomannan grafted acrylic acid for colon-specific drug delivery. **Polymer**, v. 6, p. 6274-6281, 2005.

CHIANTORE, O.; GUAITA, M.; TROSSARELLI, L. Solution properties of poly(*N*-isopropylacrylamide). **Macromol. Chem. Phys.**, v. 180, p. 969-973, 1979.

CRISPIM, E. G.; PIAI, J. F.; RUBIRA, A. F.; MUNIZ, E. C. Addition of methacryloil groups to poly(vinyl alcohol) in DMSO catalyzed by TEMED: Optimization through response surface methodology. **Polymer Testing**, v. 25, p. 377-383, 2006.

CUSSLER, E. L. **Diffusion, Mass Transfer in Fluids Systems**, Ed. 2ª, Cambridge: Cambridge Univ. Press, 1997.

DAVIS, S. S.; HARDY, J.G.; WILSON, C.G.; FEELY, L. C.; PALIN, K. J. Gastrointestinal Transit of a Controlled Release Naproxen Tablet Formulation. **International Journal Of Pharmaceutics**, v. 32, p. 85-90, 1986.

DEFAYE, J.; WONG, E. Structural studies of gum-arabic, the exudate polysaccharide from *Acacia senegal*. **Carbohydr Res.**, v. 150, p. 221-231, 1986.

DICKINSON, E. Hydrocolloids at interfaces and the influence on the properties of dispersed systems. **Food Hydrocolloids**, v. 17, p. 25-39, 2003.

ELLIOTT, J. E.; BOWMAN, C. N. Effects of solvent quality during polymerization on network structure of cross-linked methacrylate copolymers. **J. Phys. Chem. B.**, v. 106, p. 2843-2847, 2002.

FECHINE, G. J. M.; BARROS, J. A. G.; ALCANTARA, M. R.; CATALANI L. H. Fluorescence polarization and rheological studies of the poly(*N*-vinyl-2-pyrrolidone) hydrogels produced by UV radiation **Polymer**, v. 47, p. 2629-2633, 2006.

FERREIRA, L.; VIDAL, M. M.; GERALDES, C. F. G. C.; GIL, M.H. Preparation and characterisation of gels based on sucrose modified with glycidyl methacrylate. **Carbohydrate Polymers**, v. 41, p. 15-24, 2000.

FLORY, P. J. **Principles of Polymer Chemistry**, Ithaca: Cornell Univ. Press, 1953, p. 672.

FLORY, P. J., Statistical mechanics of swelling of network structures, **J. Chem. Phys.**, v. 18, p. 108-111, 1950.

FLORY, P. J.; RABJOHN, N.; SHAFFER, M.C. Dependence of elastic properties of vulcanized rubber on the degree of cross linking. **J. Polym. Sci.**, v. 4, p. 225-245, 1949a.

FLORY, P. J.; RABJOHN, N.; SHAFFER, M.C. Dependence of elastic properties of vulcanized rubber on the degree of cross linking, **J. Polym. Sci.**, v. 4, p. 435-455, 1949b.

FLORY, P. J.; REHNER J. Statistical mechanics of cross-linked polymer networks. I. Rubberlike elasticity, **J. Chem. Phys.**, v. 11, p. 512–520, 1943a.

FLORY, P. J.; REHNER, J. Statistical mechanics of cross-linked polymer networks. II. Swelling, **J. Chem. Phys.**, v. 11, p. 521–526, 1943b.

FRIEND, D. R. New oral delivery systems for treatment of inflammatory bowel disease. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 57, p. 247– 265, 2005.

GAMAL EL-DIN, A. M.; MOSTAFA, A. M.; AL-SHABANAH, O. A.; AL-BEKAIRI, A. M.; NAGI, M. N. Protective effect of arabic gum against acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice. **Pharmacological Research**, v. 48, p. 631-635, 2003.

GARNETT, M. C.; Targeted drug conjugates: principles and progress. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 53, p. 171–216, 2001.

GEHRKE, S. H. **Synthesis and Properties of Hydrogels Used for Drug Delivery**. New York: Marcel Dekker Inc., 2000. Cap. 13, p. 485–558.

GIL, E. S.; HUDSON, S. M. Stimuli-reponsive polymers and their bioconjugates. **Progress in Polymer Science**, v. 29, p. 1173-1222, 2004.

GIORDANO, C. Electron-Transfer Processes: Peroxydisulfate, a Useful and Versatile Reagent in Organic Chemistry. **Acc. Chem. Res.**, v. 16, p. 27-32, 1983.

GLICO-KABIR, I.; YAGEN, B.; PENHASI, A.; RUBINSTEIN, A. Low swelling, crosslinked guar and its potential use as colon-specific drug carrier. **Pharmaceutical Research**, v. 15, p. 1019-1025, 1998.

GLIKO-KABIR, I.; YAGEN, B.; BALUOM, M.; RUBINSTEIN, A. Phosphated crosslinked guar for colon-specific drug delivery II. In vitro and in vivo evaluation in the rat. **Journal of Controlled Release**, v. 63, p. 129-134, 2000.

GÖPFERICH, A. Mechanisms of polymer degradation and erosion. **Biomaterials**, v. 17, p. 103–114, 1996.

GUILHERME, M. R.; CAMPESE, G. M.; RADOVANOVIC, E.; RUBIRA, A. F.; FEITOSA, J. P. A.; MUNIZ, E. C. Morphology and water affinity of superabsorbent hydrogels composed of methacrylated cashew gum and acrylamide with good mechanical properties. **Polymer**, v. 46, p. 7867-7873, 2005a.

GUILHERME, M. R.; REIS, A. V.; TAKAHASHI, S. H.; RUBIRA, A. F.; FEITOSA, J. P. A.; MUNIZ, E. C. Synthesis of a novel superabsorbent hydrogel by copolymerization of acrylamide and cashew gum modified with glycidyl methacrylate. **Carbohydrate Polymers**, v. 61, p. 464-471, 2005b.

GUILHERME, M. R.; SILVA, R.; GIROTTO, E. M.; RUBIRA, A. F.; MUNIZ, E. C. Hydrogels based on PAAm network with PNIPAAm included: hydrophilic-hydrophobic transition measured by the partition of Orange II and Methylene Blue in water. **Polymer**, v. 44 p. 4213–4219, 2003.

GUILHERME, M. R.; SILVA, R.; RUBIRA, A. F.; GEUSKENS, G.; MUNIZ, E. C. Thermo-sensitive hydrogels membranes from PAAm networks and entangled PNIPAAm: effect of temperature, cross-linking and PNIPAAm contents on the water uptake and permeability. **React. Funct. Polym.**, v. 61, p. 233–243, 2004.

HE, H.; CAO, X.; LEE, L. J. Design of a novel hydrogel-based intelligent system for controlled drug release. **Journal of Controlled Release**, v. 95, p. 391-402, 2004.

HOFFMAN, A. S. Hydrogels for biomedical applications. **Advanced Drug Delivery Review**, v. 54, p. 3-12, 2002.

HOPFENBERG, H. B. Controlled release polymeric formulations, in: D.R. Paul, F.W. Haris, **Acs Symposium Series**, American Chemical Society, Washington, v. 33, p. 26–31, 1976.

HOVGAARD, L.; BRØNDSTED, H. Dextran hydrogels for colon-specific drug-delivery. **Journal of Controlled Release**, v. 36, p. 159-166, 1995.

IBANOGLU, E. Rheological behaviour of whey protein stabilized emulsions in the presence of gum arabic. **J. Food Eng.**, v. 52, p. 273-277, 2002.

IDRIS, O. H. M.; WILLIAMS, P. A.; PHILLIPS, G. O. Characterization of gum from Acacia senegal trees of different age and location using multidetection gel permeation chromatography. **Food Hydrocolloids**, v. 12, p. 379-388, 1998.

KARASULU, H. Y.; ERTAN, G.; KOSE, T. Modeling of theophylline release from different geometrical erodible tablets, **Eur. J. Pharm. Biopharm.**, v. 49, p. 177–182, 2000.

KATZHENDLER, I.; HOFFMAN, A.; GOLDBERGER, A.; FRIEDMAN, M. Modeling of drug release from erodible tablets. **J. Pharm. Sci.**, v. 86, p. 110–115, 1997.

KHALIL, M.I.; FARAG, S.; ELFATTAH, A. S. Hydrolysis of poly(acrylamide) - Starch graft copolymer. **Starch-Starke**, v. 48, p. 270-275, 1996.

KHARE, A. R.; PEPPAS, N. A. Swelling/deswelling of anionic copolymer gels. **Biomaterials**, v. 16, p. 559–567, 1995.

KIM, B.; FLAMME, K. L.; PEPPAS, N. A. Dynamic swelling behavior of pH-sensitive anionic hydrogels used for protein delivery. **J. Appl. Polym. Sci.**, v. 89, p. 1606–1613, 2003.

KIM, CHERNG-JU. **Advanced pharmaceuticals: physicochemical principles**. Boca Raton: CRC Press LLC, 2000, Cap. 6, p. 349–416.

KIM, J. H.; LEE, S. B.; KIM, S. J.; LEE, Y. M. Rapid temperature/pH response of porous alginate-*g*-poly(*N*-isopropylacrylamide) hydrogels. *Polymer*, v. 43, p. 7549-7558, 2002.

KIM, S. W.; BAE, Y. H.; OKANO, T. Hydrogel: Swelling, Drug Loading and Release. *Pharm. Res.*, v. 9, p. 283-290, 1992.

KIZILAY, M.Y.; OKAY, O. Effect of hydrolysis on spatial inhomogeneity in poly (acrylamide) gels of various crosslink densities. *Polymer*, v. 44, p. 5239-5250, 2003.

KORSMEYER, R. W.; PEPPAS, N. A. Effect of the morphology of hydrophilic polymeric matrices on the diffusion and release of water soluble drugs. *J. Membr. Sci.*, v. 9, p. 211–227, 1981.

KWOK, A. Y.; QIAO, G. G.; Solomon D.H., Synthetic hydrogels. 1. Effects of solvent on poly(acryamide) networks. *Polymer*, v. 44, p. 6195-6203, 2003.

LEUNG, A.Y.; FOSTER, S. **Encyclopedia of Common Natural Ingredients Used in Food, Drugs and Cosmetics.**, Ed. 2<sup>a</sup>. New York: John Wiley & Sons, Inc. 1996, p. 204.

LI, Q.; WANG, D.; ELISSEEFF, J. H. Heterogeneous-Phase Reaction of Glycidyl Methacrylate and Chondroitin Sulfate: Mechanism of Ring-Opening-Transesterification Competition. *Macromolecules*, v. 36, p. 2556-2562, 2003.

LIN, CHIEN-CHI, METTERS, A. T. Hydrogels in controlled release formulations: Network design and mathematical modeling. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 58, p. 1379–1408, 2006.

LOWMAN, A. M.; MORISHITA, M.; KAJITA, M.; NAGAI, T.; PEPPAS, N. A. Oral delivery of insulin using pH-responsive complexation gels. *J. Pharm. Sci.*, v. 88, p. 933-937, 1988.

MASARO, L.; ZHU, X. X. Physical models of diffusion for polymer solutions, gels and solids. *Prog. Polym. Sci.*, v. 24, p. 731–775, 1999.

MCNAMEE, B. F.; O'RIORDAN, E. D.; O'SULLIVAN, M. Effect of partial replacement of gum Arabic with carbohydrates on its microencapsulation properties. *J. Agric. Food Chem.*, v. 49, p. 3385-3388, 2001.

MERCK index, 12 ed., Whitehouse Station, 1996, p. 980.

MORIMOTO, N.; ENDO, T.; OHTOMI, M.; IWASAKI, Y.; AKIYOSHI, K. Hybrid nanogels with physical and chemical cross-linking structures as nanocarriers. *Macromol Biosci.*, v. 5, p. 710–716, 2005.

MUNIZ, E.C.; GEUSKENS, G. Compressive elastic modulus of polyacrylamide hydrogels and semi-IPNs with poly(*N*-isopropylacrylamide). *Macromolecules*, v. 34, p. 4480-4484, 2001.

MUNJERI, O.; COLLETT, J. H.; FELL, J. T. Hydrogel beads based on amidated pectins for colon-specific drug delivery: The role of chitosan in modifying drug release. **Journal of Controlled Release**, v. 46, p. 273-278, 1997.

NA, K.; LEE, T. B.; PARK, K. H.; SHIN, E. K.; LEE, Y. B.; CHOI, H. K. Self-assembled nanoparticles of hydrophobically-modified polysaccharide bearing vitamin H as a targeted anti-cancer drug delivery system. **Eur J Pharm Sci.**, v. 18, p. 165–173, 2003.

NAM, K.; WATANABE, J.; ISHIHARA, K. Modeling of swelling and drug release behavior of spontaneously forming hydrogels composed of phospholipid polymers. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 275, p. 259–269, 2004.

NETO, B. B.; SCARMINIO, I. S.; BRUNS, R. E. **Como Fazer Experimentos: pesquisa e desenvolvimento na ciência e na indústria**. 2ª Ed., Campinas, SP: Editora da UNICAMP, 2003.

OHMINE, I.; TANAKA, T. Salt effects on the phase transition of ionic gels. **J. Chem. Phys.**, v. 77, p. 5725-5729, 1982.

OSADA, Y.; KHOKHLOV, A. R. Polymer Gels and Networks. In: PHILIPPOVA, O. E.; KHOKHLOV, A. R. **Polyelectrolyte/Ionomer Behavior of Polymer Gels**. New York: Marcel Dekker Inc., 2002. Cap. 7, p. 169-181.

OSADA, Y.; KHOKHLOV, A. R. Polymer Gels and Networks. In: PICOUT D.R.; ROSS-MURPHY, S. B. **Thermoreversible and Irreversible Physical Gels from Biopolymers**. New York: Marcel Dekker Inc., 2002. Cap. 2, p. 36-45.

PAULINO, A. T.; GUILHERME, M. R.; REIS, A.V.; CAMPESE, G. M.; MUNIZ, E.C., NOZAKI J. Removal of methylene blue dye from an aqueous media using superabsorbent hydrogel supported on modified polysaccharide. **J. Colloid Interface Sci.**, v. 301, p. 55–62, 2006.

PEPPAS, N. A.; BURES, P.; LEOBANDUNG, W.; ICHIKAWA, H. Hydrogels in pharmaceutical formulations. **Eur. J. Pharm. Biopharm.**, v. 50, p. 27–46, 2000.

PEPPAS, N. A.; MERRILL, E.W. Crosslinked poly(vinyl alcohol) hydrogels as swollen elastic networks, **J. Appl. Polym. Sci.**, v. 21, p. 1763-1770, 1977.

PEPPAS, N. A.; SAHLIN, J.J. A simple equation for the description of solute release. III. Coupling of diffusion and relaxation, **Int. J. Pharm.**, v. 57, p. 169–172, 1989.

PEPPAS, N.A.; LANGER, R. New challenges in biomaterials. **Science**, v. 263, p. 1715-1720, 1994.

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

RANADE, V. V.; HOLLINGER, M. A. **Drug delivery systems**. Ed. 2ª. Boca Raton, Florida: CRC Press LLC, 2004. Cap. 5, p. 155-210.

REDDY, S.M.; SINHA, V. R.; REDDY D. S. Novel oral colon-specific drug delivery systems for pharmacotherapy of peptide and nonpeptide drugs. **Drugs of Today**, v. 35, p. 537-580, 1999.

REIS, A. V.; CAVALCANTI, O. A.; RUBIRA, A. F.; MUNIZ, E. C. Synthesis and characterization of hydrogels formed from a glycidyl methacrylate derivative of galactomannan. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 267, p. 13-25, 2003.

REIS, A. V.; GUILHERME, M. R.; RUBIRA, A. F.; MUNIZ, E. C. **Hidrogéis pH-responsivo constituído de Goma Arábica quimicamente modificada**. BR n. PI 0602028-3, 18 julho 2006.

REIS, A. V.; GUILHERME, M. R.; RUBIRA, A. F.; MUNIZ, E. C. Synthesis and characterization of pH-responsive hydrogels based on chemically modified Arabic gum polysaccharide. **Polymer**, v. 47, p. 2023-2029, 2006.

RENARD, D.; LAVENANT-GOURGEON, L.; RALET, MARIE-CHRISTINE; SANCHEZ, C. Acacia senegal Gum: Continuum of Molecular Species Differing by Their Protein to Sugar Ratio, Molecular Weight, and Charges. **Biomacromolecules**, v. 7, p. 2637-2649, 2006.

RICKA, J.; TANAKA, T. Swelling of ionic gels: quantitative performance of the Donnan theory, **Macromolecules**, v. 17, p. 2916–2921, 1984.

RITGER, P.L., PEPPAS N.A. A simple equation for description of solute release. I - Fickian and non-Fickian release from non-swellable devices in the form of slabs, spheres, cylinders or discs. **Journal of Controlled Release**, v. 5, p. 23-36, 1987a.

RITGER, P.L., PEPPAS N.A. A simple equation for description of solute release. II - Fickian and anomalous release from swellable devices. **Journal of Controlled Release**, v. 5, p. 37-42, 1987b.

RUBINSTEIN, A. Natural Polysaccharides as Targeting Tools of Drugs to the Human Colon. **Drug Development Research**, v. 50, p. 435–439, 2000.

SANCHEZ, C.; RENARD, D.; ROBERT, P.; SCHIMITT, C.; Lefebvre J. Structure and Rheological properties of acacia gum dispersion. **Food Hydrocolloids**, v. 16, p. 257-267. 2002.

SCHILD, H. G. Poly(*N*-isopropylacrylamide): experiment, theory and application. **Prog. Polym. Sci.**, v. 17, p. 163–249, 1992.

SERRA, L.; DOMÉNECH, J.; PEPPAS, N. A. Drug transport mechanisms and release kinetics from molecularly designed poly(acrylic acid-g-ethylene glycol) hydrogels. **Biomaterials**, v.27, p. 5440–5451, 2006.

SIEPMANN, J., GÖPFRERICH, A. Mathematical modeling of bioerodible, polymeric drug delivery systems. **Adv. Drug Deliv. Rev.**, v. 48, p. 229–247, 2001.

SIEPMANN, J.; PEPPAS, N.A. Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC), **Adv. Drug Deliv. Rev.**, v. 48, p. 139–157, 2001.

SILLIMAN, J.E. **Network hydrogel polymers-application in hemodialysis**. 1972. Teses, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, Massachusetts, 1972.

SINHA, V. R.; KUMRIA, R. Polysaccharides in colon-specific drug delivery. **Int. J. Pharm.**, v. 224, p. 19-38, 2001.

SUETOH, Y.; SHIBAYAMA, M. Effects of non-uniform solvation on thermal response in poly(N-isopropylacrylamide) gels. **Polymer**, v. 41, p. 505–510, 2000.

TAKATA, S.; NORISUYE, T.; SHIBAYAMA, M. Preparation temperature dependence and effects of hydrolysis on static inhomogeneities of poly(acrylamide) gels. **Macromolecules**, v. 32, p. 3989-3993, 1999.

TAO, S.L.; DESAI, T.A. Gastrointestinal patch systems for oral drug delivery. **Drug Discovery Today**, v. 10, p. 909-915, 2005.

TRELOAR, R.G. **The Physics of Rubber Elasticity**. Ed. 2<sup>a</sup>. Oxford: University Press, 1958.

VAN DEN MOOTER, G.; SAMYN, C.; KINGET, R. *In-vivo* evaluation of a colon-specific drug-delivery system - an absorption study of theophylline from capsules coated with azo polymers in rats. **Pharmaceutical Research**, v. 12, p. 244-247, 1995.

VAN DIJK-WOLTHUIS W. N. E.; KETTENES-VAN DEN BOSCH J. J.; VAN DER KERK-VAN H. A.; HENNINK, W. E. Reaction of dextran with glycidyl methacrylate: An unexpected transesterification, **Macromolecules**, v. 30, p. 3411-3413, 1997.

VAN DIJK-WOLTHUIS, W. N. E.; FRANSSSEN, O.; TALSMA, H.; VAN STEENBERGEN, M. J.; KETTENES-VAN DEN BOSCH, J. J.; HENNINK, W. E. Synthesis, Characterization, and Polymerization of Glycidyl Methacrylate Derivatized Dextran. **Macromolecules**, v. 28, p. 6317-6322, 1995.

VERVOORT L. **Development of inulin based drug delivery systems for colon targeting**. 1998. 181 f. Tese doutorado. Katholieke Universiteit Leuven, Leuven, 1998.

VERVOORT, L.; ROMBOUT, P.; VAN DER MOOTER, G.; AUGUSTIJNS, P., KINGET, R. Inulin hydrogels. II. In vitro degradation study. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 172, p. 137-145, 1998b.

VERVOORT, L.; VAN DER MOOTER, G.; AUGUSTIJNS, P.; BUSSON, R.; TOPPET, R.; KINGET, R. Inulin hydrogels as carriers for colonic drug targeting: I. Synthesis and characterization of methacrylated inulin and hydrogen formation. **Pharm. Res.**, v. 14, p. 1730-1737, 1997.

VERVOORT, L.; VAN DER MOOTER, G.; AUGUSTIJNS, P.; KINGET, R. Inulin hydrogels. I. Dynamic and equilibrium swelling properties. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 172, p. 127-135, 1998a.



WALTHER, D. H.; SIN, G. H.; BLANCH, H. W. Pore-size distributions of cationic 2-hydroxyethyl methacrylate (HEMA) hydrogels. **Poly. Gels and Net.**, v.3, p. 29-45, 1995.

WICHTERLE, O.; LÍM, D. Hydrophilic gels for biological use. **Nature**, v. 185, p. 117-118, 1960.

WILDING, I. R.; COUPE, A. J.; DAVIS, S. S. The role of gamma-scintigraphy in oral drug delivery. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 46, p. 103-124, 2001.

YUI, N.; MRSNY, R.J., PARK K. Reflexive Polymer and Hydrogel: Understanding and Designing Fast Responsive Polymeric Systems. In: PEPPAS, N. A. **Kinetics of Smart Hydrogels**. Boca Raton, Florida: CRC Press LLC, 2004. Cap. 7, p. 105–120.