



Desenvolvimento de um Processo para Produção de Partículas de Poli(ácido acrílico)

Frederico Wegenast Gomes

Martina Costa Cerqueira Pinto

Projeto de Final de Curso

Orientadores

Prof. Príamo Albuquerque Melo Jr. , DSc.

Prof. José Carlos Costa da Silva Pinto, DSc.

Abril de 2011

DESENVOLVIMENTO DE UM PROCESSO PARA PRODUÇÃO DE PARTÍCULAS DE POLI(ÁCIDO ACRÍLICO)

Frederico Wegenast Gomes

Martina Costa Cerqueira Pinto

Projeto de Final de Curso submetido ao Corpo Docente da Escola de Química, como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Bacharel em Engenharia Química.

Aprovado por:



Caio Kawaoka Melo, MSc.

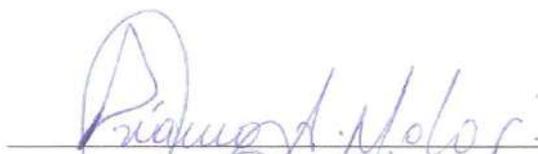


Carla Reis de Araújo, DSc.



Márcio Pinto, MSc.

Orientado por:



Príamo Albuquerque Melo Jr., DSc.



José Carlos Costa da Silva Pinto, DSc.

Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Abril de 2011

Gomes, Frederico.

Pinto, Martina.

Desenvolvimento de um Processo para Produção de Partículas de Poli(ácido acrílico)/ Frederico Wegenast Gomes e Martina Costa Cerqueira Pinto. Rio de Janeiro: UFRJ/EQ, 2011.

ix, 60 p.; il.

(Monografia) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Escola de Química, 2011.

Orientadores: Príamo Albuquerque Melo Jr. e José Carlos Costa da Silva Pinto.

1. Polimerização. 2. Partículas. 3. Ácido Acrílico. 4. Monografia. (Graduação – UFRJ/EQ). 5. Príamo Albuquerque Melo Jr., José Carlos Costa da Silva Pinto. I. Título

Dedicamos este trabalho a nossos pais, nossos irmãos, nossa família e nossos amigos, que sempre estiveram ao nosso lado, dando-nos toda a força para perseguirmos os nossos sonhos.

“Tudo que eu quiser, eu vou tentar melhor do que já fiz, esteja o meu destino onde estiver, eu vou buscar a sorte e ser feliz.”

Michael Sullivan

AGRADECIMENTOS

A nossos pais, Celina e Claudio, Márcia e José Carlos, que sempre nos apoiaram, nos deram força, coragem, incentivo, muito colo nos momentos mais complicados e, principalmente, nos fizeram ser o que somos hoje.

A nossos irmãos, Eduardo, Amon e José Carlos, pelo carinho, pelos muitos sorrisos e gargalhadas, que deram mais colorido às várias horas de estudo.

A nossos avós, por todo o carinho e por todos os ensinamentos que foram importantes, não só ao longo desse período, mas principalmente porque os levaremos por toda a vida.

A nossas famílias por todo apoio e toda a confiança depositada.

A nossos amigos, que receberam muitos “nãos”, pelos convites realizados ao longo desses anos de faculdade, mas que sempre estiveram ao nosso lado, dando-nos muito incentivo.

A nosso orientador Príamo, pelo apoio e confiança depositados, sem contar a enorme amizade construída principalmente nesse período.

A nosso orientador José Carlos, que além de pai e sogro, foi também mestre, compartilhando todo seu conhecimento e experiência, sem deixar de lado o enorme carinho.

A nossos amigos do LMSCP: Débora, Matheus, Karol, Marina, Caio, Felipe, Carlos, Luiza, Dirceu, Bárbara, Laís, Aline, Cris, Jorge, Luciana, Leilane, Mauro, Aline, Grazi, Soninha, Ricardo, Natasha, Luiz Fernando, Rosana e todos os outros pela amizade e pelo enorme carinho, sem contar as ajudas durante os experimentos.

Aos professores da Escola de Química, por todas as teorias e ensinamentos que nos fizeram chegar até o último período da faculdade de Engenharia Química.

Resumo do Projeto Final de Curso apresentado à Escola de Química como parte dos requisitos necessários para obtenção do grau de Bacharel em Engenharia Química.

DESENVOLVIMENTO DE UM PROCESSO PARA PRODUÇÃO DE PARTÍCULAS DE POLI(ÁCIDO ACRÍLICO)

Frederico Wegenast Gomes

Martina Costa Cerqueira Pinto

Abril de 2011

Orientadores: Prof. Príamo Albuquerque Melo Jr., DSc.

Prof. José Carlos Costa da Silva Pinto, DSc.

O presente trabalho visa ao desenvolvimento de um processo para síntese de partículas (nanopartículas e micropartículas) poliméricas de poli(ácido acrílico) para possíveis aplicações na área biomédica e veterinária. O processo é caracterizado por apresentar duas etapas. A primeira etapa compreende a preparação de uma solução de poli(ácido acrílico) por intermédio de uma polimerização em solução ou por dissolução do polímero previamente preparado em um solvente. Ao final desta etapa, pode-se adicionar o fármaco que se deseja incorporar à solução polimérica. A segunda etapa consiste na produção das partículas de polímero, por intermédio da dispersão da solução polimérica em um meio fluido não solvente para o polímero e demais constituintes da solução, e na posterior remoção do solvente por evaporação, por adição de calor e/ou redução da pressão. Durante a segunda etapa da preparação podem também ser realizadas modificações da estrutura polimérica por intermédio de reações químicas. A grande vantagem do processo proposto é tornar possível a produção de partículas, carregadas ou não com fármacos e outros compostos químicos, cuja produção é muito difícil de outra maneira. Além disso, se o meio dispersante, usado na segunda etapa de preparação, for constituído por um composto natural, como um óleo vegetal, o uso da dispersão de partículas pode dispensar a purificação dos materiais.

ÍNDICE

1. Introdução	1
1.1. Introdução	1
1.2. Objetivo	4
2. Revisão Bibliográfica	5
2.1. Polímeros	5
2.2. Poli(ácido acrílico)	6
2.3. Processo de Polimerização em Solução do Poli(ácido acrílico)	9
2.4. Processos de Polimerização em Suspensão, Emulsão e Miniemulsão	11
2.5. Processos de Polimerização em Suspensão, Emulsão e Miniemulsão Inversas	12
2.6. Processos de Produção de Partículas de Poli(ácido acrílico) – Uma Revisão Bibliográfica	13
3. Síntese do Hidrogel	18
3.1. Materiais	19
3.2. Metodologia	20
3.3. Resultados e Discussão	20
3.3.1. Cromatografia de Permeação em Gel (GPC)	20
3.3.2. Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)	21
3.3.3. Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR)	24
3.3.4. Análise Termogravimétrica (TGA)	29
3.3.5. Análise de absorção de Água	31

3.3.6. Análise de Viscosidade	33
3.4. Mecanismo Proposto de Incorporação do Glicerol	34
3.5. Comentários Finais	36
4. Síntese de Partículas de Poli(ácido acrílico)	37
4.1. Materiais	37
4.2. Metodologias Experimentais Testadas	37
4.2.1. Experimento 1	38
4.2.2. Experimento 2	40
4.3. Metodologia Proposta	42
4.4. Resultados e Discussão	44
4.5. Síntese de Partículas de PAA com Fármaco Incorporado	47
4.5.1. Metodologia Experimental Testada	48
4.5.2. Metodologia Proposta	50
4.6. Comentários Finais	53
5. Conclusões e Perspectivas	54
6. Referências Bibliográficas	56

Capítulo I

Introdução

1.1. Introdução

Nos anos 50 e 60 ocorreram enormes avanços na área farmacêutica, impulsionados pelo surgimento de formulações de liberação retardada e controlada. Inicialmente foram desenvolvidas partículas de tamanho reduzido, com o objetivo de promover uma liberação lenta do fármaco desejado. No ano de 1960, foram desenvolvidas as primeiras nanopartículas para produção de vacinas. Com o aparecimento dos primeiros produtos farmacêuticos nanoparticulados no mercado (Abraxame®, em 2005), inúmeros produtos surgiram para as mais distintas aplicações [KREUTER, 2006].

A utilização das micropartículas e nanopartículas como carreadoras de fármacos visa principalmente à redução da degradação do fármaco no organismo, à redução de efeitos colaterais e ao aumento da biodisponibilidade da droga, diminuindo a frequência de administrações [TORCHILIN, 2006]. Na área veterinária, por exemplo, o desenvolvimento de formulações de antibióticos que permaneçam no organismo do animal por longos períodos é extremamente necessário, em função das dificuldades relacionadas à administração do fármaco em animais, além da posologia usualmente alta desses medicamentos. Além disso, alguns tratamentos requerem longa duração, sendo que a rápida excreção do fármaco torna necessário que se façam aplicações diárias do medicamento, para manter uma concentração mínima do composto no sangue [SUN *et al*, 2004; UCHEGBU, 2006]. Já na área médica, as micropartículas e nanopartículas vêm sendo empregadas para vetorização de fármacos anticancerígenos e de antibióticos, principalmente por meio de administração parenteral, com o propósito de promover uma distribuição mais seletiva desses compostos, resultando em aumento do índice terapêutico [FRESTA *et al*, 1995].

Para empregar materiais como veículos carreadores de medicamentos, há a necessidade de que os materiais possuam determinadas características como facilidade de preparação, baixo custo de produção, caráter biodegradável, tamanho reduzido, alta

capacidade de absorção do fármaco desejado, liberação gradual do fármaco e, ao menos idealmente, ação local apenas nos tecidos ou regiões onde se deseje realizar o tratamento [TORCHILIN, 2006].

Dentre as partículas carreadoras de fármacos, os lipossomos, as micelas e as nanopartículas poliméricas são as mais estudadas. Essas partículas apresentam as características mais adequadas para o encapsulamento de fármacos e para a utilização como agentes de contrastes em exames de imagem por ressonância magnética [TORCHILIN, 2006]. Por isso, a utilização de vetores, como micropartículas e nanopartículas poliméricas, como carreadores de drogas constitui atualmente uma área de intensa pesquisa e desenvolvimento tecnológico [SCHAFFAZICK *et al*, 2003].

As micropartículas e nanopartículas poliméricas são caracterizadas por serem constituídas de material polimérico e apresentarem diâmetro respectivamente superior e inferior a 1 μm . Os termos micropartícula e nanopartícula englobam as microcápsulas e microesferas e as nanocápsulas e nanoesferas, que diferem entre si em função da composição e organização estrutural. As microcápsulas e nanocápsulas possuem um invólucro de natureza polimérica e um núcleo constituído por um material distinto, sendo que os fármacos e/ou compostos bioativos podem estar dissolvidos no núcleo e/ou adsorvidos à casca polimérica. As microesferas e nanoesferas são partículas mais homogêneas e que não apresentam uma estrutura casca-núcleo, sendo que os fármacos e/ou compostos bioativos ficam retidos na matriz polimérica, na forma de uma solução ou de uma dispersão, ou adsorvidos sobre a superfície das partículas [SCHAFFAZICK *et al*, 2003]. A Figura 01 ilustra a classificação proposta.

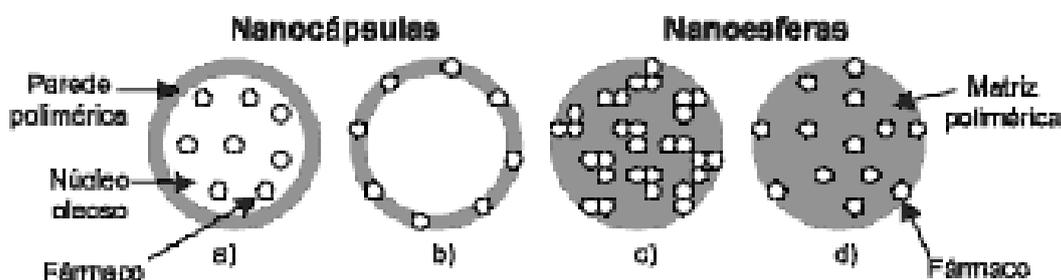


Figura 01 – Representação esquemática de nanocápsulas e nanoesferas: a) fármaco dissolvido no núcleo oleoso das nanocápsulas; b) fármaco adsorvido à parede polimérica das nanocápsulas; c) fármaco disperso e retido na matriz polimérica das

nanoesferas; d) fármaco dissolvido na matriz polimérica das nanoesferas [Adaptado de SCHAFFAZICK *et al*, 2003].

Os polímeros empregados com finalidade farmacêutica podem ser biodegradáveis ou não-biodegradáveis. Os polímeros biodegradáveis são naturalmente metabolizados pelo organismo, característica esta quase sempre desejável. Já os polímeros não-biodegradáveis precisam ser retirados do corpo após a liberação da droga, a não ser em casos especiais como a embolização ou em aplicações orais, em que o polímero atravessa o trato gastrointestinal. A eliminação total desses materiais poliméricos do organismo é essencial para evitar o acúmulo desses compostos no corpo [UHRICH *et al*, 1999; VAUTHIER *et al*, 2008]. Vale salientar também que o polímero e os produtos resultantes de sua degradação no organismo devem ser necessariamente atóxicos [FERRUTI, 1981].

Diante das características desejáveis para utilização de um material polimérico como carreador de fármaco, como já mencionado, optou-se por utilizar no presente trabalho o poli(ácido acrílico) - PAA. Este polímero, por ser biocompatível, é muito utilizado na síntese de cimentos odontológicos [MORAIS, 2007], cosméticos e também como gelificante na área farmacêutica [VILLANOVA *et al*, 2010]. Além disso, o PAA é solúvel em água, permitindo a utilização em aplicações que envolvam a incorporação de fármacos hidrossolúveis.

Diante do exposto, o presente trabalho visa ao desenvolvimento de partículas de poli(ácido acrílico). É importante notar que o desenvolvimento dessas partículas poliméricas não restringe seu uso apenas à área farmacêutica. Essas partículas podem ser empregadas como carreadoras de substâncias químicas diversas e solúveis em água, como uréia, para a indústria de fertilizantes. Faz-se aqui, então, um estudo teórico e experimental sobre o processo de síntese dessas partículas. O estudo teórico foi composto por uma revisão bibliográfica sobre o assunto, mas vale salientar que pouquíssimos trabalhos sobre o tema abordado foram encontrados na literatura científica e técnica. O estudo experimental englobou uma série de experimentos realizados com o objetivo de desenvolver um processo eficiente e viável economicamente para produção de micro e/ou nanopartículas de poli(ácido acrílico).

1.2 Objetivo

O presente trabalho visou ao desenvolvimento de um processo para a síntese de partículas de poli(ácido acrílico) constituído por duas etapas: a primeira envolve a síntese de um hidrogel e a segunda diz respeito à produção das partículas do polímero. O enfoque principal do trabalho foi a aplicação dessas partículas como carreadoras de fármacos. No entanto, é importante destacar que as partículas produzidas podem também ser utilizadas em outras áreas, como, por exemplo, na indústria de fertilizantes.

Capítulo II

Revisão Bibliográfica

2.1. Polímeros

Polímeros são macromoléculas constituídas a partir da reação de moléculas menores (monômeros), que se encontram dispostas em cadeias. As unidades fundamentais que constituem a cadeia polimérica são chamadas de meros e são unidas por ligações de caráter covalente [RAVVE, 2000].

Os polímeros podem ser classificados quanto à ocorrência em naturais ou sintéticos. Os polímeros naturais são extraídos ou obtidos diretamente da natureza, como proteínas, polissacarídeos, seda, celulose, dentre outros. Os polímeros sintéticos são produzidos a partir de reações químicas convencionais, partindo de monômeros. São exemplos de polímeros sintéticos o poliestireno (PS), o poli(metacrilato de metila) (PMMA), o poli(tereftalato de etileno) (PET), o poli(ácido acrílico) (PAA), dentre muitos outros [GOWARIKER *et al.*, 1986].

Os polímeros podem ainda ser divididos em dois grupos: polímeros termoplásticos e polímeros termorrígidos. Os polímeros termoplásticos, depois de sintetizados, podem ser moldados e fundidos por ação do calor. Podem também ser dissolvidos em solventes apropriados. Já os polímeros termorrígidos, por apresentarem estrutura reticulada, são insolúveis e infusíveis [RAVVE, 2000].

Os polímeros podem ainda ser classificados quanto à rota química que os originou em polímeros de adição e polímeros de condensação. Os polímeros são ditos de condensação quando são formados a partir da reação de grupos funcionais presentes nos monômeros dos quais eles provêm. Quando os polímeros são formados pela adição sequencial de monômeros à cadeia, eles são classificados como polímeros de adição [ODIAN, 2004].

Há uma longa série de técnicas disponíveis para promover a polimerização, destacando-se a polimerização em massa, em solução, em suspensão e em emulsão. A polimerização em massa é o processo mais simples de polimerização, no qual a mistura reacional contém apenas o(s) monômero(s) e, a depender da reação, o catalisador ou o

iniciador, que deve ser solúvel no monômero. A polimerização em solução é similar à polimerização em massa, mas envolve a presença de um solvente, que atua como diluente, auxilia na dissipação do calor de polimerização e possibilita uma melhor agitação. Já a polimerização em suspensão é conduzida a partir da dispersão do monômero em uma fase contínua (em geral, aquosa). Ocorre a formação de gotas dispersas, cada uma funcionando como um micro-reator, que ao final da reação gera micropartículas. Para evitar a coalescência das gotículas durante o processo, são também utilizados agentes de suspensão. Por fim, a polimerização em emulsão é muito semelhante à técnica de suspensão, diferindo apenas no que diz respeito ao diâmetro dos sítios reacionais, que, em geral, são muito menores na emulsão. Ao final da reação, são obtidas então nanopartículas [ODIAN, 2004]. Apesar das semelhanças, a elevada área interfacial dos processos em emulsão resulta em diferenças mecânicas pronunciadas nas taxas de transferência de massa entre as fases e na sequência de etapas que compõem o mecanismo reacional.

2.2. Poli(ácido acrílico) - PAA

O poli(ácido acrílico) é um polímero obtido na forma de um gel transparente ou na forma de um pó branco. Comercialmente, pode-se obter a solução de poli(ácido acrílico) com diferentes teores do polímero, o pó seco do polímero ou ainda sais metálicos de poli(ácido acrílico) reticulados com monômeros multifuncionais [BUCHHOLZ, 2006]. O PAA é um polímero hidrofílico e extremamente solúvel em água. Dentre os polímeros superabsorventes desenvolvidos recentemente, os polímeros sintetizados a partir de ácido acrílico têm sido foco de inúmeros estudos, pois o ácido acrílico é um composto barato e facilmente polimerizável, podendo gerar polímeros de alta massa molar [LIM *et al*, 2002].

O PAA é formado a partir do monômero ácido acrílico. É geralmente sintetizado a partir de uma reação de polimerização via radical livre do ácido acrílico em uma solução aquosa, na presença de um agente reticulante [BUCHHOLZ *et al*, 1994]. Em seguida, pode-se realizar a secagem do hidrogel produzido e sua posterior moagem, para a formação de grânulos [BUCHHOLZ, 2006]. A presença do agente reticulante visa a

reforçar a estrutura do gel formado, evitando a solubilização do polímero durante o processo de absorção de água [KABIRI *et al*, 2003]. Vale ressaltar que o PAA também é comumente produzido a partir da técnica de polimerização em suspensão inversa [ZOHURIAAN-MEHR *et al*, 2008] em que a fase contínua é constituída por um óleo orgânico.

A reação normalmente usada para a obtenção do polímero linear pode ser visualizada na Figura 02. Na Figura 03, é ilustrada a formação do polímero reticulado.

Os hidrogéis formados pelo poli(ácido acrílico) possuem a capacidade de absorver uma quantidade de água muito maior que suas próprias massas, característica que os torna a base de um grupo de polímeros denominados superabsorventes [ELLIOTT *et al*, 2004]. Essa capacidade de absorção de água é oriunda das forças capilares presentes na estrutura macro-porosa [ZOHURIAAN-MEHR *et al*, 2008] e também facilitada pela presença de grupos carboxílicos na cadeia polimérica, que interagem fortemente com as moléculas de água. A hidratação desses grupos funcionais torna-os facilmente ionizáveis e sensíveis a efeitos no pH e nas forças iônicas [ELLIOTT *et al*, 2004]. Em pH neutro, o PAA adquire carga negativa, pois perde os prótons de alguns sítios da molécula, justificando o fato de ser frequentemente classificado como um polieletrólito. A Figura 04 ilustra o mecanismo de absorção de água pelo hidrogel.

Os polímeros à base de PAA são muito utilizados na síntese de fraldas, produtos de higiene pessoal, resinas de troca iônica, membranas para hemodiálise e ultrafiltração [ELLIOTT *et al*, 2004]. Além disso, o emprego desses materiais superabsorventes tem recebido uma atenção especial em uma variedade de aplicações mais especializadas, como na síntese de matrizes para imobilização enzimática, na síntese de materiais empregados para o recobrimento de fertilizantes, na agricultura, e também como carreadores de fármacos e/ou compostos bioativos para liberação controlada [BUCHHOLZ *et al*, 1994].

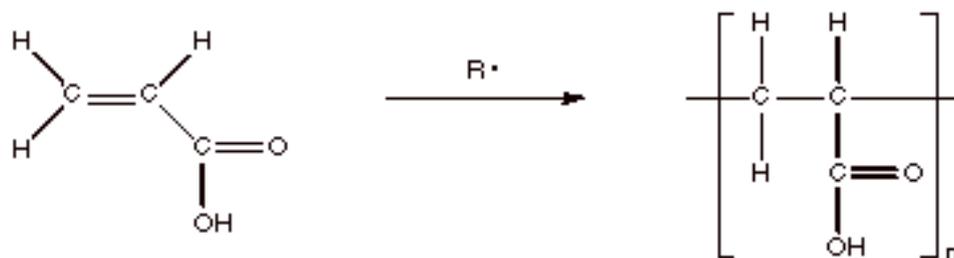


Figura 02 – Esquema simplificado da polimerização do ácido acrílico.

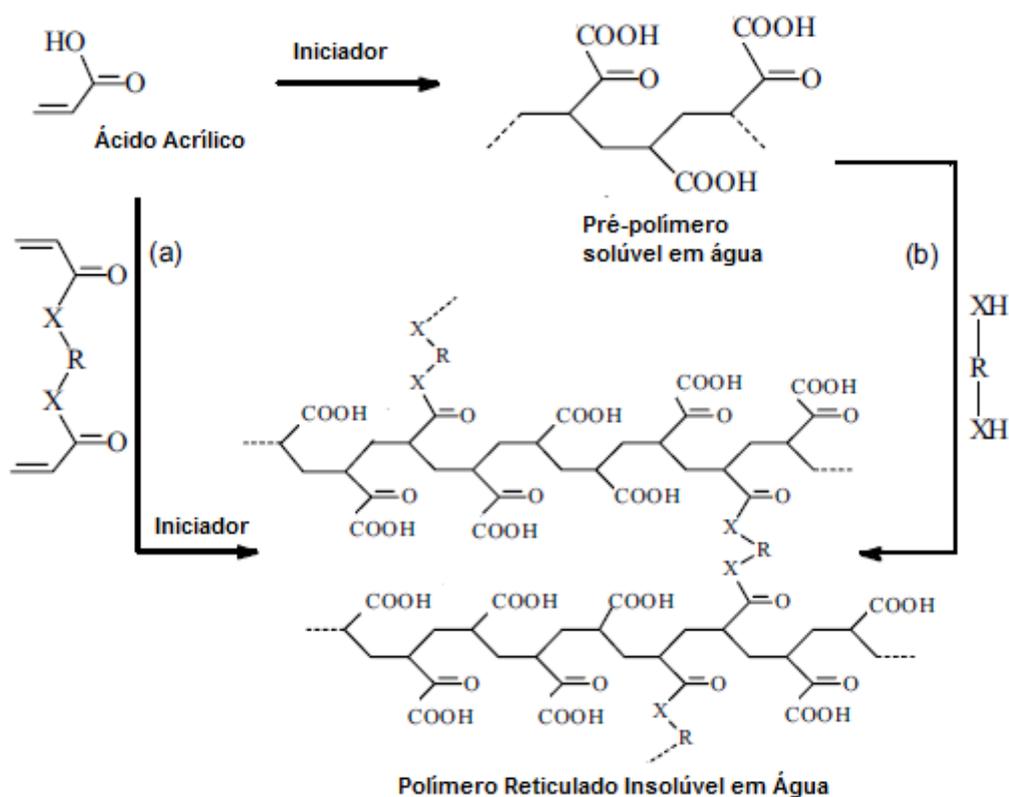


Figura 03 – Estrutura química do reagente e etapas reacionais envolvidas no preparo do polímero acrílico reticulado: (a) Polimerização com o emprego de um agente reticulante do tipo polivinílico; (b) Etapa de reticulação do pré-polímero sintetizado, empregando um agente de reticulação polifuncional [Adaptado de ZOHURIAAN-MEHR *et al*, 2008].

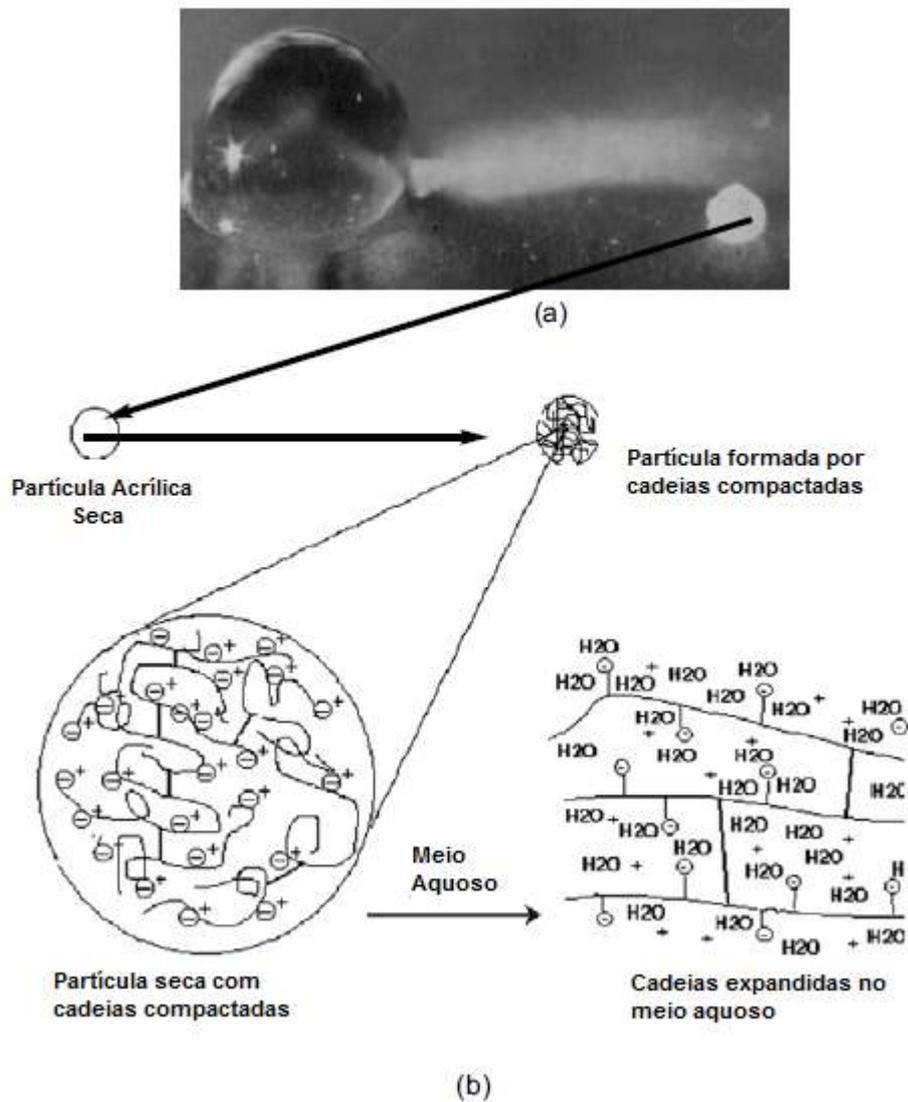


Figura 04 – Ilustração de um material superabsorvente formado por uma base polimérica acrílica: (a) Comparação entre uma partícula superabsorvente seca (direita) e uma partícula após a absorção de água (esquerda); (b) Apresentação esquemática do comportamento das cadeias com a absorção da água [Adaptado de ZOHURIAAN-MEHR *et al*, 2008].

2.3. Processo de Polimerização em Solução do Ácido Acrílico

O poli(ácido acrílico) é comumente produzido a partir da polimerização em solução aquosa via radical livre do ácido acrílico, na presença opcional de agente reticulante [BUCHHOLZ *et al*, 1994]. Os grupos carboxílicos presentes nas moléculas

do monômero e do polímero podem ser parcialmente neutralizados antes ou depois da reação de polimerização. Em geral, a iniciação é promovida termicamente por intermédio de formação de radicais livres por compostos do tipo azo ou peróxidos ou por intermédio de reações redox. Além disso, pode-se também empregar radiação para iniciar o processo reacional. É importante observar que o persulfato de potássio e o persulfato de amônio são os iniciadores térmicos, solúveis em água, mais comumente empregados nessas reações de polimerização [ZOHURIAAN-MEHR *et al*, 2008]. Os agentes reticulantes comumente utilizados na polimerização em solução do ácido acrílico são a N,N'-metilenobisacrilamida (mais utilizado dentre os compostos solúveis em água [ZOHURIAAN-MEHR *et al*, 2008]), trietilamina, diacrilato de etilenoglicol, diacrilato de tetraetilenoglicol [BUCHHOLZ *et al*, 1994], dimetacrilato de etilenoglicol (EGDMA) e 1,1,1-trimetilopropano triacrilato (TMPTA) [ZOHURIAAN-MEHR *et al*, 2008].

A polimerização em solução do ácido acrílico em uma solução aquosa utilizando um agente reticulante solúvel em água é um processo direto. Os reagentes são dissolvidos em água até que se obtenha a concentração desejada. O conteúdo de ácido acrílico varia usualmente na faixa de 10 a 70% p/p. A reação é rápida e exotérmica, gerando um gel. A depender da concentração de monômero, pode-se obter um gel mais fluido ou um material com elevada viscosidade, com aspecto de borracha. Em seguida, pode-se realizar a secagem desse material e a sua posterior pulverização, levando à obtenção de partículas poliméricas [ZOHURIAAN-MEHR *et al*, 2008].

As partículas poliméricas podem ainda ser produzidas por técnicas de precipitação e de spray-drying. No primeiro caso, a solução do polímero é adicionada a uma mistura não solvente, provocando a precipitação do polímero na forma particulada [ODIAN, 2004]. No segundo caso, a solução polimérica é espalhada na forma de um spray em uma corrente gasosa quente, que provoca a evaporação do solvente e a formação das partículas poliméricas [UCHEGBU *et al*, 2006].

Diante do escrito, o produto pode ser utilizado e comercializado na forma de um gel ou na forma de partículas poliméricas. No entanto, a polimerização em solução não é muito indicada para a síntese de partículas poliméricas, uma vez que não é possível obter uma distribuição precisa do tamanho de partícula. Muitas vezes, a geração de um gel de alta viscosidade dificulta o procedimento operacional, o que também prejudica o

controle reacional eficiente. Contudo, a polimerização em solução é a técnica preferida pelos fabricantes, pois viabiliza a obtenção de uma solução polimérica que pode ser comercializada e empregada para diversos fins. Além disso, o método não é caro e permite a síntese do produto a altas taxas [ZOHURIAAN-MEHR *et al*, 2008].

2.4. Processos de Polimerização em Suspensão, Emulsão e Miniemulsão

O termo suspensão engloba dispersões micrométricas na faixa de tamanho de 10 a 500 micrômetros. A polimerização em suspensão consiste na dispersão de uma fase orgânica composta pelo monômero e iniciador (solúvel no monômero) em uma fase aquosa, que contém um agente de suspensão. Os agentes de suspensão evitam a coalescência das gotas monoméricas dispersas, sendo os mais utilizados o poli(álcool vinílico) e a metil celulose. A reação é usualmente iniciada com o aquecimento. Durante a polimerização, as gotas dispersas são convertidas progressivamente a partículas poliméricas sólidas [PINTO *et al*, 2007].

Na emulsão clássica, a técnica de polimerização é semelhante à polimerização em suspensão. No entanto, na polimerização em emulsão é adicionado um surfactante à fase contínua, com o objetivo de estabilizar as partículas poliméricas dispersas na fase aquosa e de formar micelas coloidais [LANDFESTER *et al*, 2000; ODIAN *et al*, 2004]. Na emulsão clássica, as partículas poliméricas são formadas *in situ* com a nucleação de uma fase polimérica, por precipitação de cadeias poliméricas formadas na fase aquosa ou por reação do monômero nas micelas formadas pelas moléculas do surfactante [ANTONIETTI *et al*, 2002; ROMIO *et al*, 2009]. Ao final da reação são obtidas tipicamente partículas poliméricas com diâmetros inferiores a 1 micrômetro e superiores a 100nm.

A polimerização em miniemulsão compreende dispersões submicrométricas (na faixa de tamanho de 50-500 nm) do tipo óleo em água, que são preparadas a partir de um sistema contendo monômero, água, iniciador, surfactante e co-estabilizante [LANDFESTER *et al*, 2000]. Dessa forma, as gotículas de monômero são mantidas suspensas em um meio heterogêneo e cada gota comporta-se como um “nano-reator” [ANTONIETTI *et al*, 2002]. O uso do surfactante tem o objetivo de prevenir a

coalescência das gotas, tanto através de repulsão estática como por estabilização estérica. Já a utilização de co-estabilizantes visa à criação de uma pressão osmótica no interior das gotas monoméricas, prevenindo a difusão das menores gotas para as maiores gotas. O tamanho das gotículas formadas depende não só do teor de co-estabilizante e de surfactante, mas também da energia empregada no processo de homogeneização, incluindo tempo e intensidade da agitação [LANDFESTER *et al*, 2000].

Os processos de polimerização inversa (W/O), incluindo suspensão, emulsão e miniemulsão são caracterizados pela dispersão de uma fase aquosa (mistura que contém um monômero hidrofílico) em uma fase contínua orgânica (solventes orgânicos, óleos) na presença de surfactante e/ou co-estabilizantes [LUO *et al*, 2009]. A denominação “polimerização inversa” é usada porque geralmente ocorre a dispersão contrária, da solução orgânica em um meio aquoso (O/W) [ODIAN *et al*, 2004].

2.5. Processos de Polimerização em Suspensão, Emulsão e Miniemulsão Inversas do Ácido Acrílico

Os processos de polimerização em suspensão inversa, emulsão inversa ou miniemulsão inversa do ácido acrílico são bastante vantajosos, pois permitem a obtenção direta de micropartículas e nanopartículas poliméricas sem a necessidade de realização de etapas adicionais, como pulverização ou moagem. Nesses tipos de polimerização heterogênea, a dispersão é termodinamicamente instável, havendo a necessidade de agitação contínua e a utilização de agentes de suspensão (polimerização em suspensão inversa), ou surfactantes (polimerização em emulsão inversa), ou surfactante e/ou co-estabilizantes (polimerização em miniemulsão inversa), de maneira a estabilizar as gotículas formadas durante a dispersão [ZOHURIAAN-MEHR *et al*, 2008; LUO *et al*, 2009].

Os processos de polimerização inversa consistem basicamente na dispersão de uma solução aquosa e homogênea de iniciador (o emprego de iniciadores solúveis em água apresenta maior eficiência que a utilização de iniciadores solúveis na fase oleosa [ZOHURIAAN-MEHR *et al*, 2008]), monômero e/ou agente reticulante em uma fase contínua, hidrofóbica, contendo surfactante e /ou agente de suspensão com ou sem co-

estabilizantes. Cada gotícula dispersa contém todas as espécies reativas, funcionando como micro/nano-reatores isolados. Ao final da reação, obtêm-se micropartículas ou nanopartículas poliméricas, que podem (ou não) ser filtradas ou centrifugadas e secas. O tamanho e forma das partículas sintetizadas variam em função da viscosidade da solução monomérica, a velocidade de agitação e tipo de dispersante [ZOHURIAAN-MEHR *et al*, 2008; LUO *et al*, 2009].

A principal vantagem dessas técnicas de síntese direta de partículas de poli(ácido acrílico) reside na produção de micropartículas ou nanopartículas com maior reprodutibilidade em relação à distribuição de tamanhos. Além disso, é mais fácil ajustar a estrutura e a morfologia dessas partículas no processo, além de ser possível executar um melhor controle da remoção do calor gerado durante a reação [ZOHURIAAN-MEHR *et al*, 2008].

2.6. Processos para Produção de Partículas de Poli(ácido acrílico) – Uma Revisão da Literatura

A revisão aqui apresentada usou como ferramentas os sistemas Google Scholar (<http://scholar.google.com.br>, para revisão de artigos acadêmicos), Web of Science (<http://www.isiknowledge.com>, para revisão de artigos acadêmicos), Espacenet (<http://ep.espacenet.com>, para revisão de patentes) e USPTO (<http://www.uspto.gov>, para revisão de patentes). Foram usadas as palavras-chave poly(acrylic acid), polymerization, particles, emulsion, inverse emulsion em diferentes combinações. Em todos os casos, os resultados obtidos foram pouco numerosos, caracterizando o fato de que a produção industrial e os usos comerciais das partículas de PAA são pouco estudados, tanto na literatura técnica como na acadêmica.

A patente EP0441507 [NAKAMURA *et al*, 1991] descreve um processo de produção de resinas absorventes de água por intermédio da técnica de polimerização por suspensão inversa de monômeros insaturados solúveis em água. O processo engloba duas etapas. A primeira etapa envolve a polimerização do monômero insaturado em um solvente orgânico oriundo do petróleo na presença de um surfactante e/ou um protetor coloidal polimérico, usando um iniciador de radicais livres na presença opcional de um agente reticulante, como, por exemplo, dimetacrilato de poli(etileno glicol),

dimetacrilato de etileno glicol e diacrilato de etileno glicol. Vale salientar que não foi feita a utilização de glicerol como agente reticulante. Em seguida, a dispersão resultante é resfriada, de forma a provocar a precipitação do surfactante e/ou do protetor coloidal polimérico. Adiciona-se então ao meio reacional uma nova solução aquosa do monômero insaturado e de um iniciador na presença opcional de um agente reticulante, de forma a dar continuidade à reação.

As patentes US5397845 [REBRE *et al*, 1995], US5412037 [REBRE *et al*, 1995] e US5408006 [REBRE *et al*, 1995] descrevem processos de síntese de partículas de PAA bastante similares ao processo descrito na patente EP0441507 mencionada anteriormente. Todas essas patentes propõem o uso de heptano como solvente.

As patentes US5373066 [REBRE *et al*, 1994] e US5442014 [REBRE *et al*, 1995] propõem a desidratação das partículas de PAA produzidas por meio de um processo de destilação azeotrópica. As partículas devem ser posteriormente tratadas com peróxido de hidrogênio.

As patentes US6596844 [ADAMS *et al*, 2003] e US6762267 [ADAMS *et al*, 2004] descrevem um processo para síntese de tabletes de PAA, para posterior uso e impregnação, para aplicações de liberação controlada de fármacos.

A patente WO/2009/121997 [GARRETA *et al*, 2009] descreve um processo de obtenção de nanopartículas de poli(metil vinil éter co anidrido maléico) com incorporação de fármaco. Inicialmente, o polímero é solubilizado juntamente com o polietilenoglicol com auxílio de solvente. A essa mistura é adicionada uma solução do fármaco que se deseja incorporar. A solução resultante, então, é mantida sob agitação. Em seguida, é feita a precipitação das partículas por meio da utilização de uma nova solução orgânica. Por fim, os solventes são removidos por meio de um processo de evaporação à pressão reduzida.

[KRIWET *et al*, 1998] produziram nanopartículas e micropartículas de PAA por intermédio da técnica de polimerização por emulsão inversa, visando à formação de um bioadesivo. A fase contínua era constituída por parafina líquida e a fase hidrofílica por ácido acrílico, hidróxido de sódio e água. Foram utilizados também emulsificantes, agente reticulante (dimetacrilato de poli(etileno glicol)) e iniciadores radiculares lipofílicos ou hidrofílicos. As reações foram conduzidas à 50°C sob agitação magnética

por 4 horas em atmosfera inerte. O produto era finalmente centrifugado e lavado com hexano.

Outro método para síntese de partículas de PAA foi desenvolvido por [LANDFESTER *et al*, 2000] e [CAPÉK, 2010]. As partículas de PAA foram produzidas por polimerização em miniemulsão inversa, sem controle preciso da distribuição de tamanhos de partícula. A fase contínua era constituída por ciclohexano ou hexadecano e a fase hidrofílica era constituída por ácido acrílico, hidróxido de sódio e água. Foram adicionados também emulsificantes, agente reticulante (diacrilato de dietileno glicol) e iniciador. As reações foram conduzidas a 65°C sob agitação por 2 horas.

[LIM *et al*, 2002] sintetizaram partículas de PAA a partir de ácido acrílico neutralizado com hidróxido de sódio via polimerização por emulsão inversa na presença de agente reticulante (N,N'-metilenobisacrilamida). Como fase contínua, foi utilizado o tolueno, onde foram adicionados o iniciador e os emulsificantes. As reações foram conduzidas a 50-90°C sob agitação por 1h em atmosfera inerte. Os materiais produzidos foram desidratados inicialmente em metanol e depois em uma mistura de metanol e tolueno. As etapas de filtração e secagem encerram o processo.

[LUO *et al*, 2009] propôs uma técnica para produção de partículas de PAA baseada na polimerização por miniemulsão inversa. A fase contínua era constituída por ciclohexano e a fase hidrofílica era formada por ácido acrílico, hidróxido de sódio e água. Foram adicionados também emulsificantes, um par de iniciadores redox e agente reticulante (N,N'-metilenobisacrilamida). As reações foram conduzidas a temperaturas que variaram entre 0 e 5 °C sob o efeito de um sistema de ultra-sonificação por 50 min. Seguiram-se as etapas de centrifugação, lavagem das partículas com ciclohexano e secagem.

[MOLNAR *et al*, 2008] sintetizaram nanopartículas de poli(ácido acrílico) a partir da solubilização do polímero e do agente reticulante 2,2'-(etilenodioxo)bis(etilamina) em água. A reação foi mantida à temperatura ambiente sob agitação por 24h. As partículas, em seguida, foram purificadas e secas.

[VAUTHIER *et al*, 2008] apresentaram uma revisão sobre os diferentes métodos utilizados para sintetizar nanopartículas poliméricas, dentre os quais pode-se destacar a síntese de partículas via emulsão com evaporação de solvente. Esse método baseia-se na dissolução do polímero em um solvente volátil e sua posterior dispersão em uma fase

contínua. Em seguida, durante a evaporação do solvente, há a formação das nanopartículas poliméricas. Seguindo esta metodologia apresentada, [BIBBY *et al*, 1999] sintetizaram micropartículas de poli(ácido acrílico) com diâmetros entre 15 e 25 micrômetros. Para tal, dissolveram o polímero comercial e o agente reticulante β -ciclodextrina em água. A essa solução adicionaram óleo vegetal e homogeneizaram, formando uma emulsão. Essa solução foi vertida em um recipiente contendo óleo de oliva pré-aquecido a 105-115°C. A reação foi então conduzida na temperatura mencionada por 3h sob agitação de 2100 rpm. Em seguida, o produto foi lavado com dietil éter e seco sob atmosfera inerte e na presença de pentóxido de fósforo.

Por tudo o que foi apresentado, pode-se perceber que poucos trabalhos visam à síntese de micropartículas e nanopartículas de poli(ácido acrílico) e que novos estudos precisam ser realizados, com o objetivo de desenvolver novas técnicas e melhorar as já existentes. Nesse contexto, o presente trabalho propõe a preparação inicial de uma solução polimérica e a síntese posterior das micropartículas e nanopartículas por remoção de solvente de uma dispersão. Além disso, a técnica apresentada pelo presente trabalho pode ser particularmente útil porque permite a preparação de micropartículas e nanopartículas poliméricas carregadas com fármacos e/ou compostos bioativos, sem a necessidade de etapas de impregnação e sem a necessidade de incorporação durante a etapa de reação. Propõe-se também o uso de óleos vegetais como meios de dispersão da solução de PAA, ao invés de solventes orgânicos tradicionais, o que pode dispensar, a depender da aplicação, a etapa de separação e purificação final das partículas.

É importante observar que só foi encontrado na literatura científica e técnica um único procedimento que objetivava a formação de partículas de PAA a partir da evaporação de água contida na fase aquosa dispersa em um meio líquido dispersante, constituído por óleo vegetal. No entanto, nenhum documento apresentou viabilidade industrial. Na técnica descrita por [BIBBY *et al*, 1999] o teor de PAA no meio de dispersão era inferior a 0.1% p/p, o que torna o processo inviável comercialmente. Já o presente trabalho apresenta alto potencial de aplicação industrial. Vale salientar também que não foi encontrada na literatura nenhuma técnica que utilizasse o glicerol como agente reticulante na síntese das partículas de poli(ácido acrílico). O glicerol foi escolhido porque é um composto polifuncional, podendo formar polímeros com elevado grau de reticulação, diminuindo a solubilidade dos mesmos em água. Além disso, o

glicerol apresenta baixo custo, por ser um rejeito da indústria do biodiesel. O glicerol pode atuar como agente reticulante e modificador da reação por dois mecanismos distintos: a reação das hidroxilas do glicerol com os grupamentos ácidos do AA e a transferência de hidrogênio da hidroxila para os radicais livres formados na reação radicalar [ODIAN *et al*, 2004].

Capítulo III

Síntese do Hidrogel

3.1. Materiais

Na primeira etapa do procedimento experimental, que envolve a síntese do hidrogel, o monômero utilizado foi o ácido acrílico, os agentes reticulantes usados foram o glicerol e o dimetacrilato de etilenoglicol (EGDMA) e o iniciador foi o persulfato de potássio. Todos os reagentes foram fornecidos pela VETEC com pureza mínima de 99%, exceto o EGDMA, que foi fornecido pela Sigma-Aldrich com pureza mínima de 98%. Os reagentes foram utilizados como recebido.

Para realização dos procedimentos experimentais, foi montada uma pequena unidade constituída por uma placa de agitação e aquecimento, sobre a qual foi colocado um banho térmico operando com água. Foi utilizado um balão de 50 ml para conduzir a reação, no qual era vertida a solução reacional. Para evitar a perda de reagentes por evaporação, foi utilizado um condensador de bolas acoplado ao balão. A temperatura da reação foi controlada com auxílio de um termômetro imerso no banho. A Figura 05 ilustra o aparato experimental utilizado para conduzir as reações.

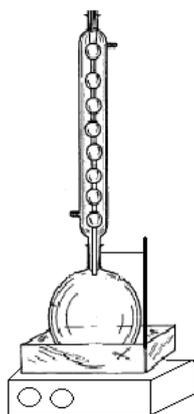


Figura 05 – Aparato experimental utilizado para conduzir a reação de polimerização.

3.2. Metodologia

O procedimento experimental adotado na primeira etapa de reação consistiu inicialmente no preparo de uma solução de iniciador. Para isso, foi dissolvido 1% p/p de persulfato de potássio em uma quantidade de água destilada que variou de 59% p/p a 79% p/p. Em seguida, adicionaram-se em um balão 20% p/p de ácido acrílico e um teor de glicerol que variou de 0 a 20% p/p. A mistura foi então homogeneizada. A solução de iniciador foi finalmente vertida sobre a mistura do monômero com glicerol. A reação foi conduzida em um banho térmico a 70-80°C por 2 horas e sob agitação magnética. Ao final das reações, foram obtidos hidrogéis com diferentes propriedades. A Tabela 01 apresenta as reações realizadas durante o estudo experimental.

Reações	Concentração de Ácido Acrílico % p/p	Concentração de Persulfato de Potássio % p/p	Concentração de Glicerol % p/p	Concentração de Água destilada % p/p
Reação 1	20	1	0	79
Reação 2	20	1	1	78
Reação 3	20	1	3	76
Reação 4	20	1	10	69
Reação 5	20	1	20	59

Tabela 01 – Reações realizadas na primeira etapa do estudo experimental.

Com o objetivo de estimar a conversão do processo proposto, foram realizadas análises de peso seco. Os polímeros obtidos ao final da reação foram levados à estufa de recirculação à temperatura de 60°C, onde permaneceram até apresentarem uma massa seca aproximadamente constante. A conversão foi calculada dividindo-se a massa do polímero seco pelo somatório das massas de monômero, iniciador e glicerol. A massa de água foi desconsiderada no cálculo, uma vez que idealmente não há presença de água no polímero completamente seco. No entanto, percebe-se na Tabela 02 que conversões maiores que 100% são atingidas, indicando a permanência de moléculas de água no polímero seco. A Tabela 02 ilustra as conversões atingidas a partir da análise de peso seco. Como a conversão (e o rendimento) são sempre muito altos, parece lícito admitir que todo o material adicionado ao meio é transformado em polímero.

Reação	Massa de Monômero (AA) (g)	Massa de Glicerol (g)	Massa de Iniciador (g)	Massa de Água (g)	Massa total da Amostra (g)	Massa total perdida (g)	Massa de polímero formada (g)	Conversão (%)
Reação 01	6.01	0.00	0.30	23.76	30.07	24.28	5.79	91.77
Reação 02	6.02	0.32	0.30	23.80	30.44	24.09	6.35	95.63
Reação 03	6.00	0.90	0.30	22.88	30.08	22.73	7.35	102.11
Reação 04	6.01	3.00	0.30	20.78	30.09	19.86	10.23	109.90
Reação 05	6.02	6.00	0.31	17.76	30.09	17.99	12.10	98.20

Tabela 02 – Dados obtidos com a análise de peso seco.

A fim de avaliar o desempenho do glicerol frente a outros agentes reticulantes, foi realizada uma reação utilizando o mesmo procedimento experimental descrito acima, na qual o glicerol foi substituído pelo agente reticulante EGDMA, em uma proporção de 3% p/p. Ao final da reação, foi obtido um bloco sólido, com aspecto de borracha, insolúvel em água e solventes orgânicos usuais. Portanto, o EGDMA não pode ser utilizado para a produção de material a ser processado em múltiplas etapas, incentivando o uso do glicerol como possível agente reticulante.

3.3. Resultados e Discussão

Diversas análises foram realizadas com o objetivo de caracterizar os diferentes géis sintetizados: Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC), Análise Termogravimétrica (TGA), Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR), Cromatografia de Permeação em Gel (GPC), medidas de viscosidade e medidas de absorção de água. Todas as análises foram realizadas com as amostras secas exceto as análises de reologia. Cada uma dessas técnicas é discutida a seguir.

3.3.1. Cromatografia de Permeação em Gel (GPC)

Após a síntese dos hidrogéis, parte dos materiais produzidos foi colocada em uma estufa de recirculação entre 50 e 60°C, até a massa seca de cada hidrogel apresentar valor aproximadamente constante. Em seguida, foram realizados testes de

solubilidade para os diferentes PAA produzidos, tanto em tetrahidrofurano (THF) quanto em hexaflúorisopropanol (HFIP), solventes usados no LMSCP para análises de GPC. No entanto, as amostras de cada um dos diferentes hidrogéis não foram solubilizadas em nenhum dos dois solventes, comportamento característico de compostos reticulados e/ou com elevadas massas molares. Dessa forma, não foi possível a injeção dessas amostras para a análise precisa de suas massas molares.

3.3.2. Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

As análises de DSC foram feitas em um equipamento da fabricante Perkin-Elmer, modelo DSC-7. Para a realização das análises, as amostras foram adicionadas a cadinhos de alumínio fechados, tendo como referência um cadinho de alumínio vazio. Os termogramas foram obtidos do segundo ciclo de aquecimento/resfriamento na faixa de temperatura de 0 a 260 °C, usando uma taxa de resfriamento/aquecimento constante de 10°C/min sob atmosfera de nitrogênio. O primeiro ciclo teve como objetivo a padronização da história térmica das amostras.

Para determinar as temperaturas características das transições térmicas, foram realizadas análises de DSC, como descrito acima. Os resultados podem ser visualizados nas Figuras 06 a 10.

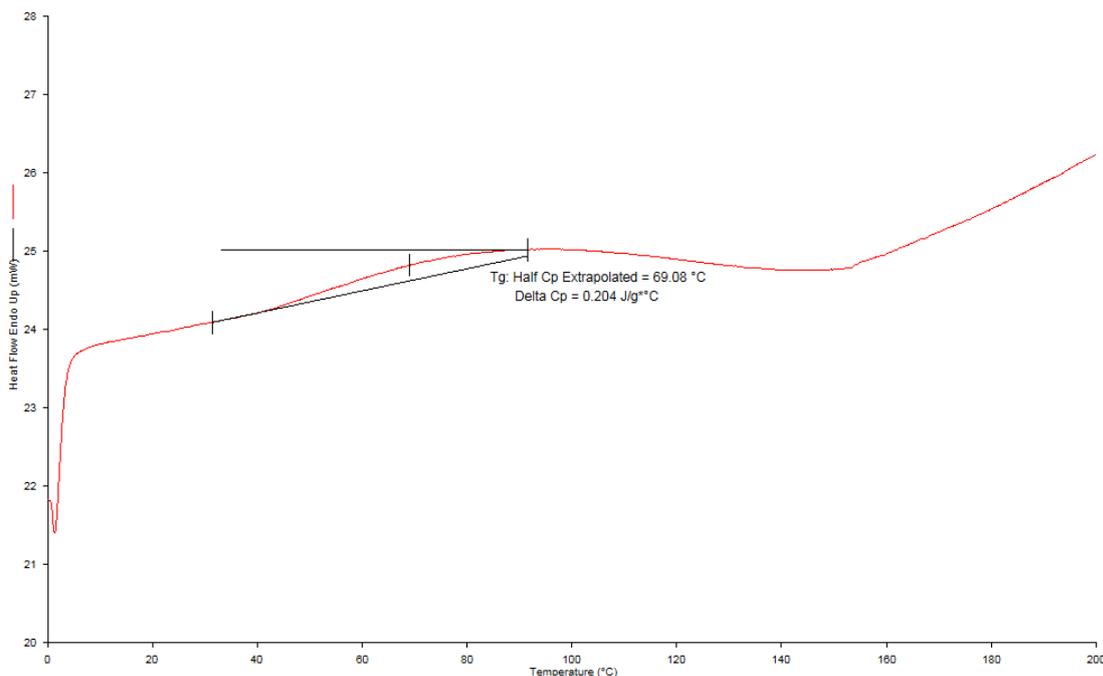


Figura 06 – DSC do PAA Puro.

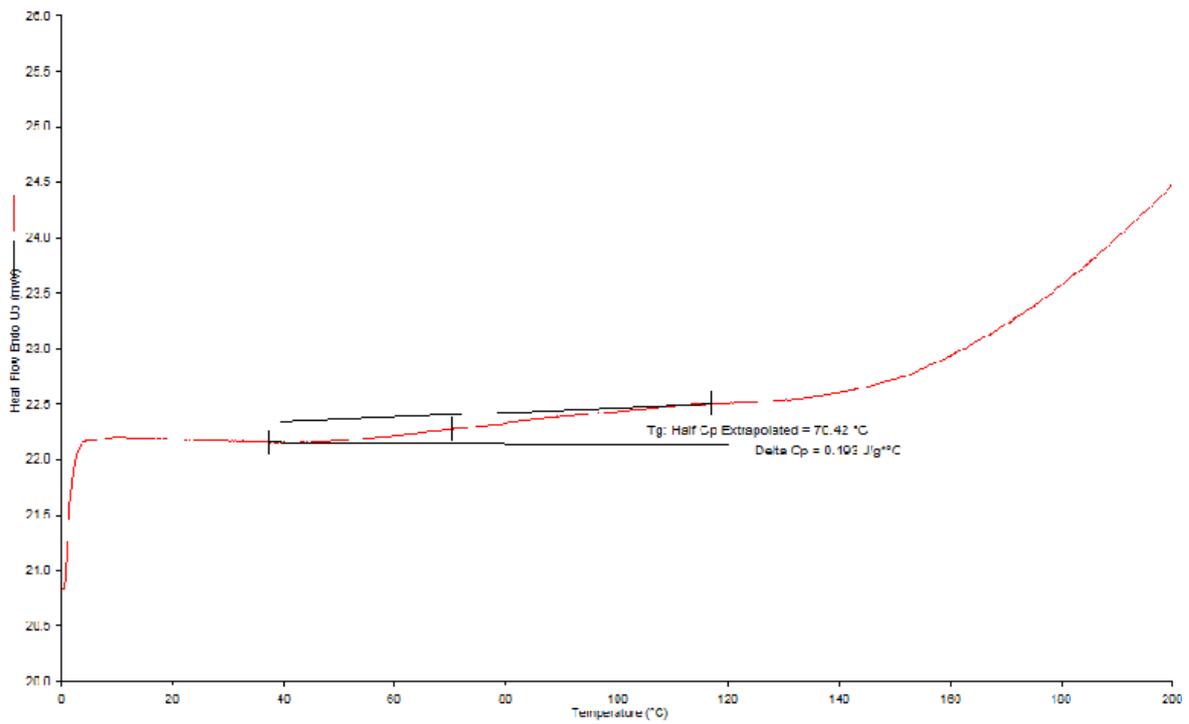


Figura 07 – DSC do PAA com 1% de Glicerol.

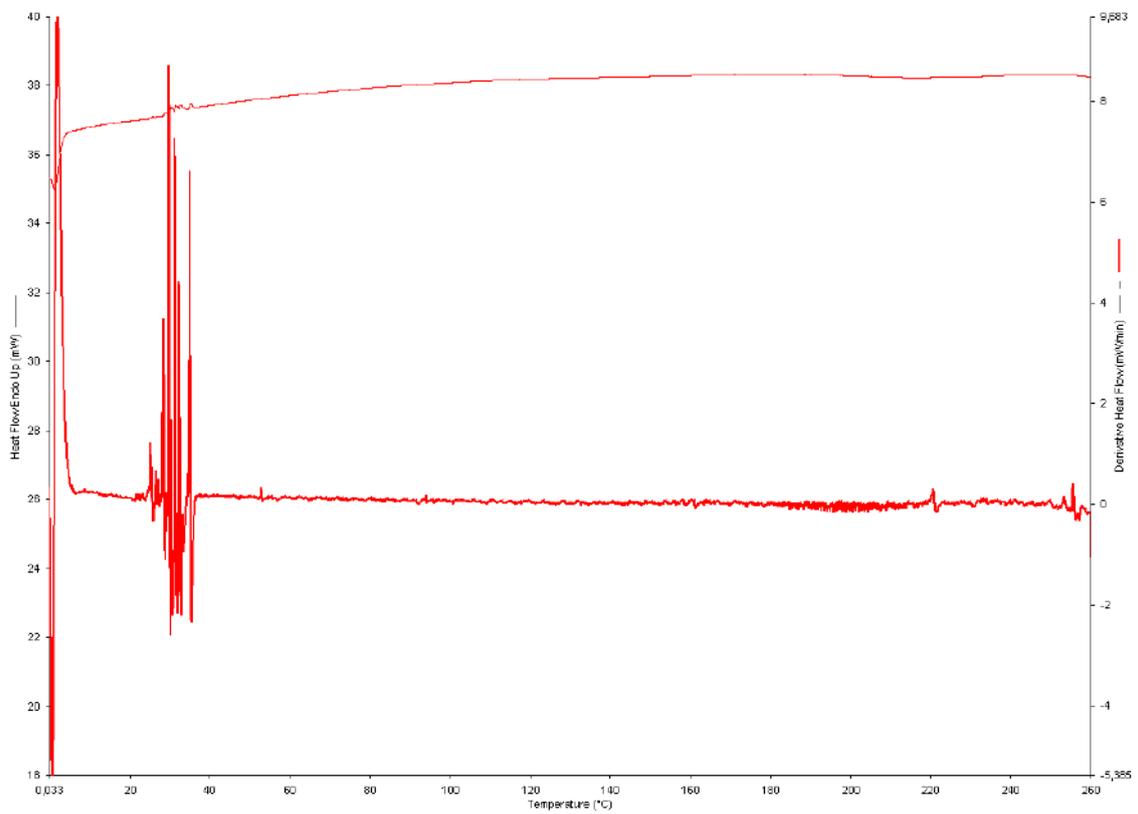


Figura 08 – DSC do PAA com 3% de Glicerol.

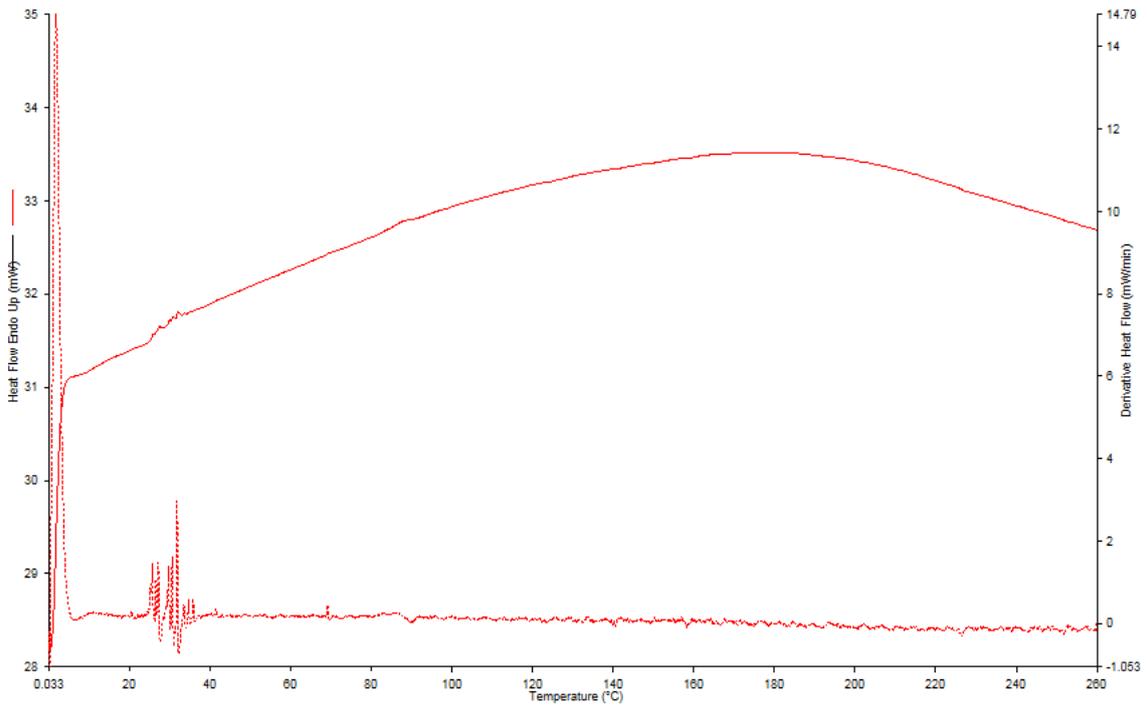


Figura 09 – DSC do PAA com 10% de Glicerol.

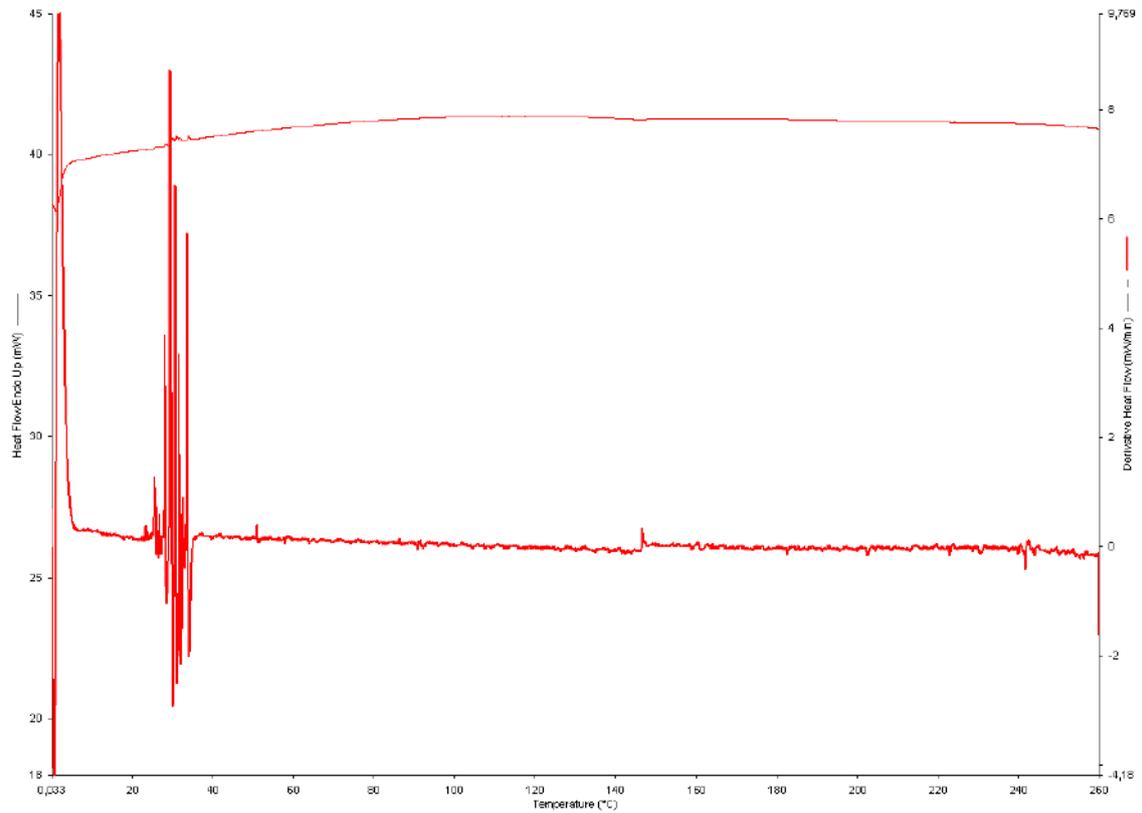


Figura 10 – DSC do PAA com 20% de Glicerol.

A Figura 06 mostra que a temperatura de transição vítrea do PAA está em torno de 70°C. No entanto, a adição do glicerol provoca o desaparecimento de Tg, como esperado em materiais reticulados. Portanto, pode-se concluir que a adição do glicerol provoca a reticulação do hidrogel de PAA, como esperado.

3.3.3. Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR)

As análises de FTIR foram realizadas em um espectrômetro da fabricante Thermo Scientific, modelo Nicolet 6700. As análises foram realizadas sob condições ambientes, realizando-se 128 varreduras com resolução de 4 nm em modo de transmitância. A faixa de números de onda aplicados foi de 500 a 4000 cm^{-1} . A Tabela 03 e a Figura 11 mostram as bandas características de cada possível grupamento encontrado nas cadeias formadas. Os resultados obtidos podem ser visualizados nas Figuras 12 a 17.

Grupos Funcionais	Bandas Características (cm^{-1})
Álcool (O – H)	3400 a 3650
Carbonila (C = O)	1670 – 1780
Éter (O – CH ₂)	1000 – 1200
Ácido Carboxílico	- Absorção intensa: 1670 – 1720 (C = O) - Absorção larga: 2400 – 3400 (C – OH)
Éster	- Absorção: 1715 – 1750 (C = O) - Absorção intensa: 1000 – 1400 (C – O)

Tabela 03 – Bandas características dos grupamentos funcionais de interesse [Adaptado de DYER, 1969].

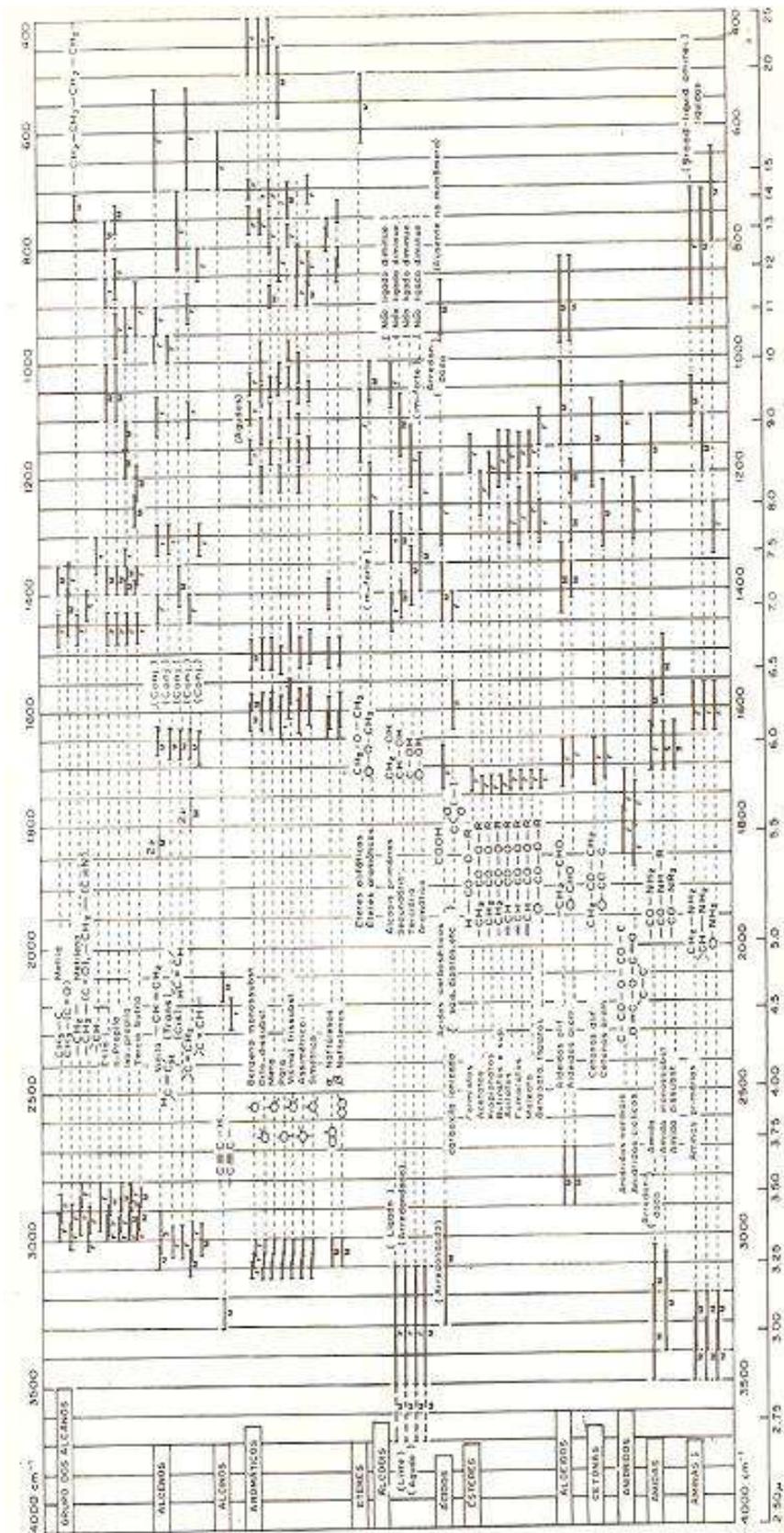


Figura 11: Bandas características dos diversos grupos funcionais [Adaptado de DYER,1969].

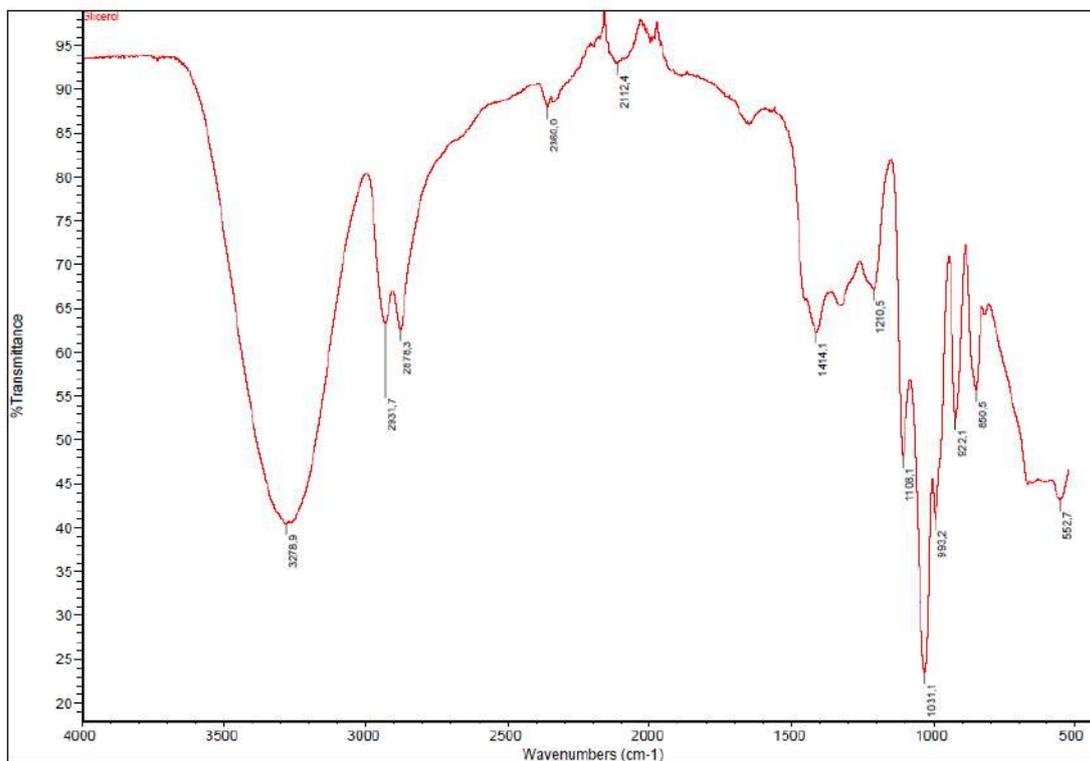


Figura 12 - FTIR do Glicerol.

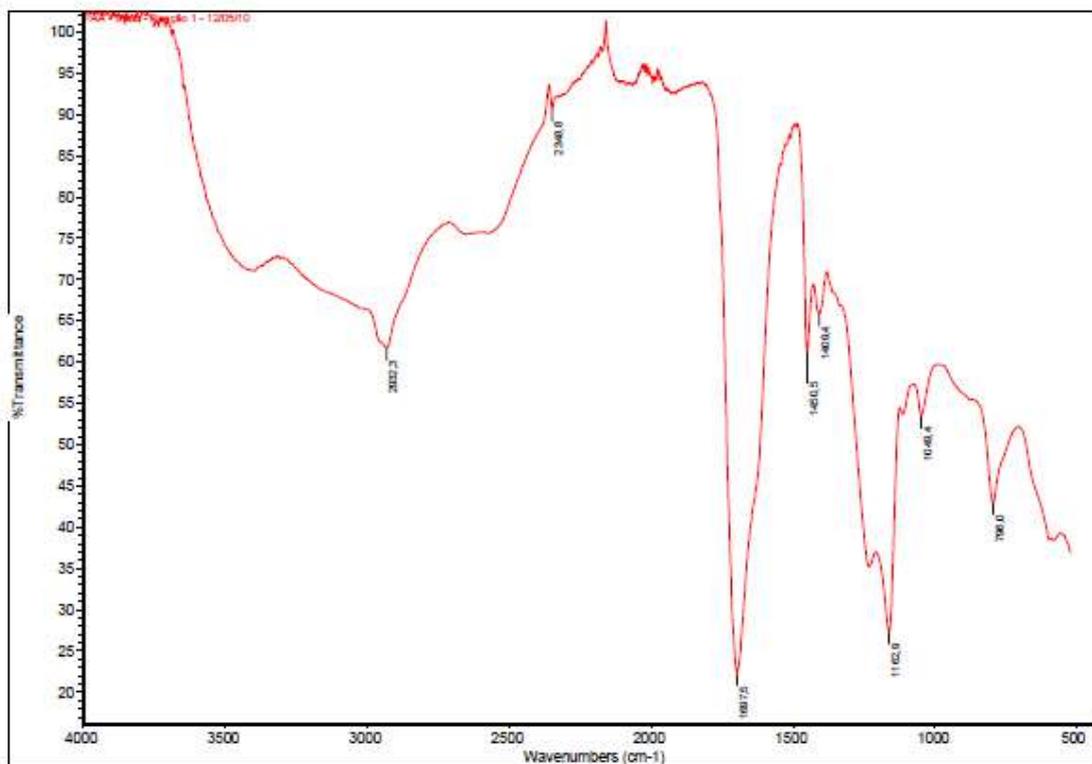


Figura 13 - FTIR do PAA Puro.

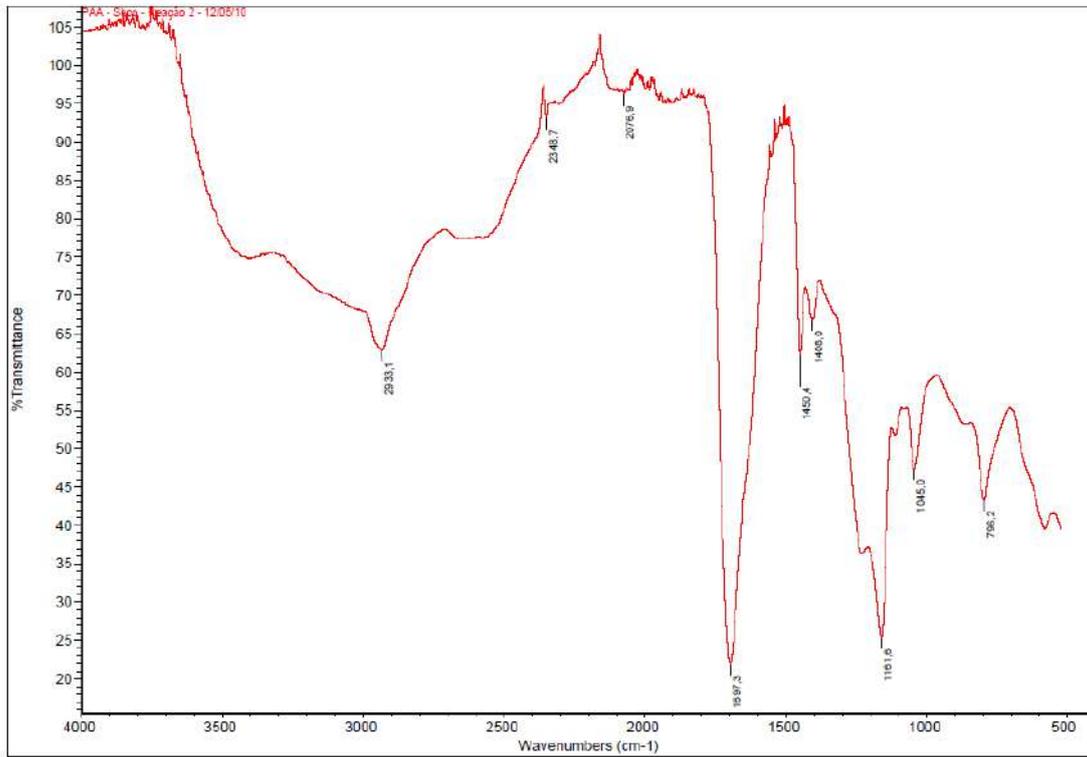


Figura 14 - FTIR do PAA com 1% de Glicerol.

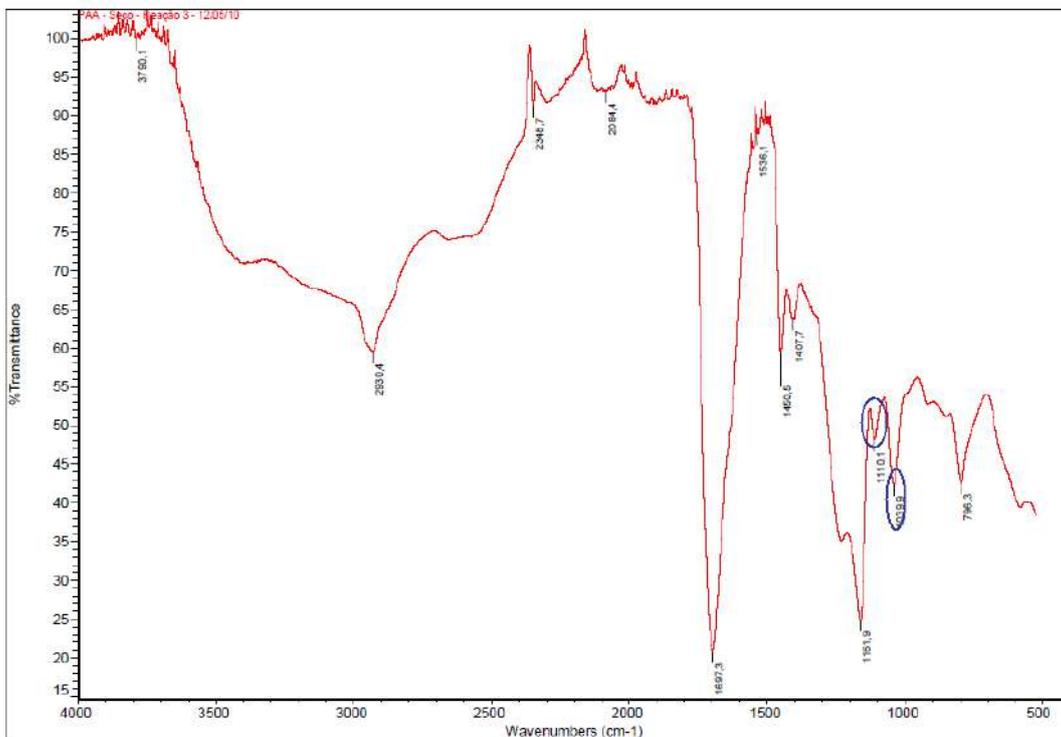


Figura 15 - FTIR do PAA com 3% de Glicerol.

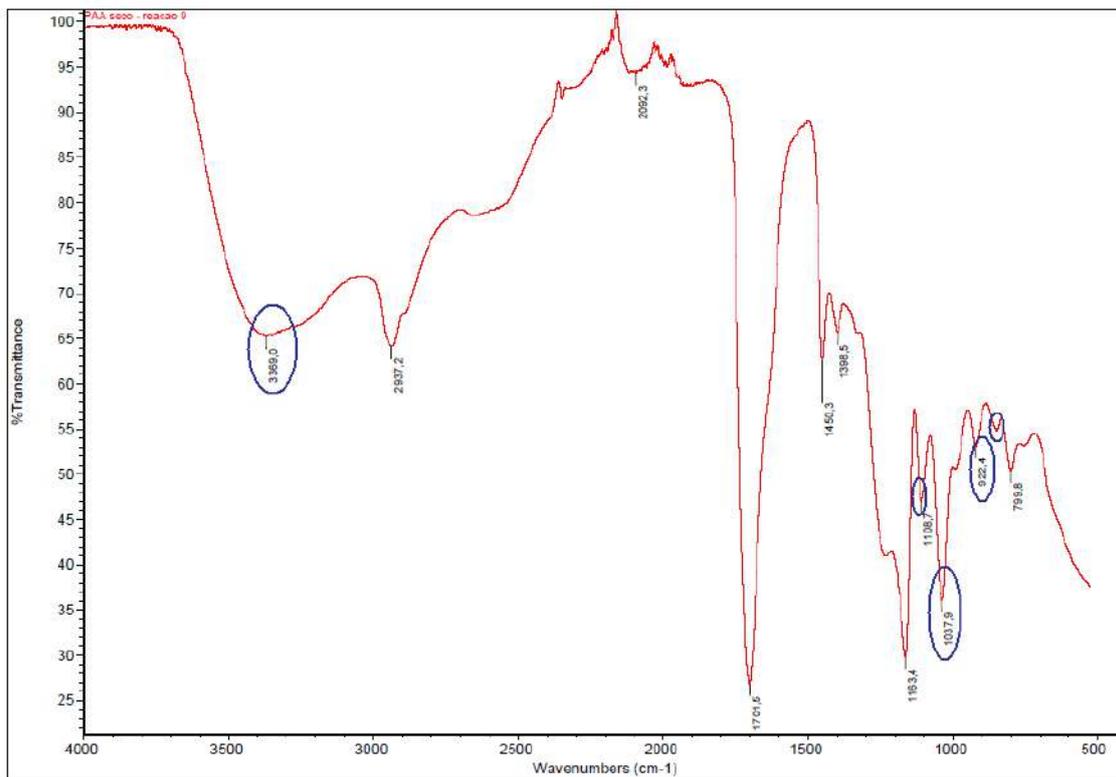


Figura 16 - FTIR do PAA com 10% de Glicerol.

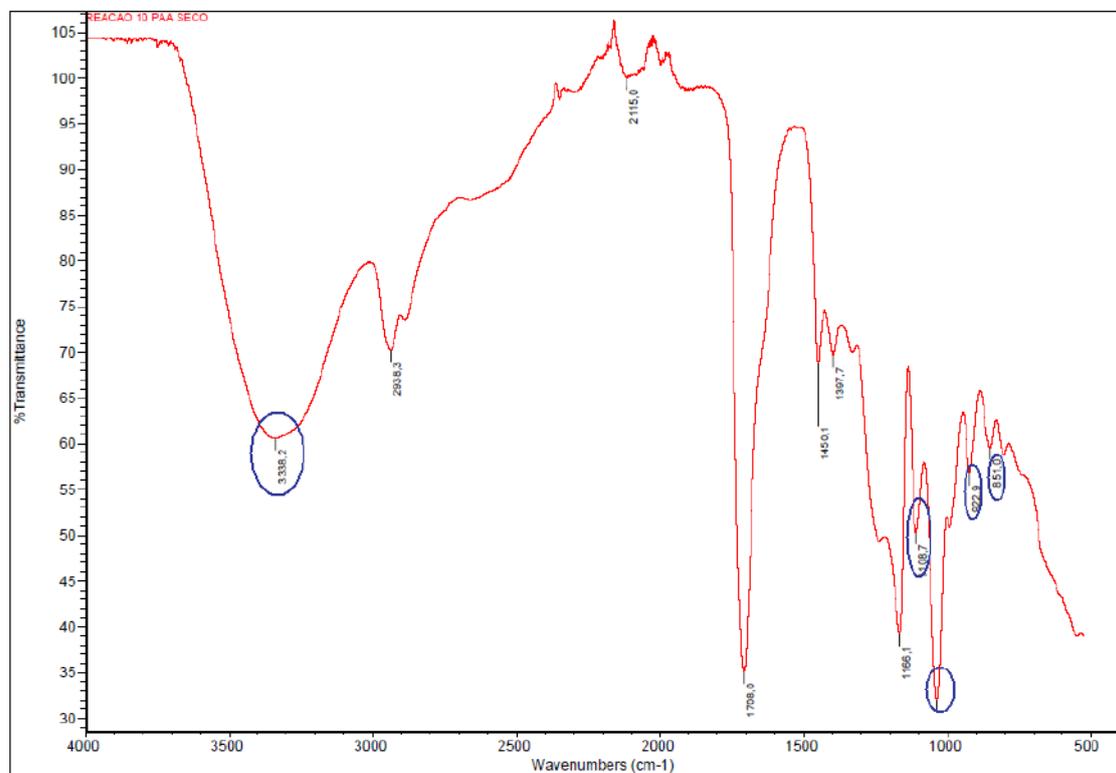


Figura 17 - FTIR do PAA com 20% de Glicerol.

As Figuras 12 a 17 mostram o aparecimento das bandas características do glicerol nos polímeros produzidos na presença de glicerol. Como essas bandas também aparecem no espectro do glicerol puro, as análises dos espectros de FTIR não podem garantir de forma inequívoca que houve a incorporação do glicerol às cadeias poliméricas. Contudo, em função dos demais resultados apresentados, os espectros de FTIR corroboram a incorporação de glicerol às amostras de PAA produzidas, justificando a modificação das curvas de DSC por reticulação.

3.3.4. Análise Termogravimétrica (TGA)

Para as análises de TGA foi utilizado um equipamento da fabricante Perkin-Elmer, modelo TGA-7. As amostras foram submetidas a uma variação crescente de temperatura, indo de 50 a 700°C sob uma taxa de aquecimento constante de 10°C/min. As análises de TGA objetivaram caracterizar os polímeros formados quanto à sua estabilidade térmica. Os resultados obtidos podem ser visualizados nas Figuras 18 a 21.

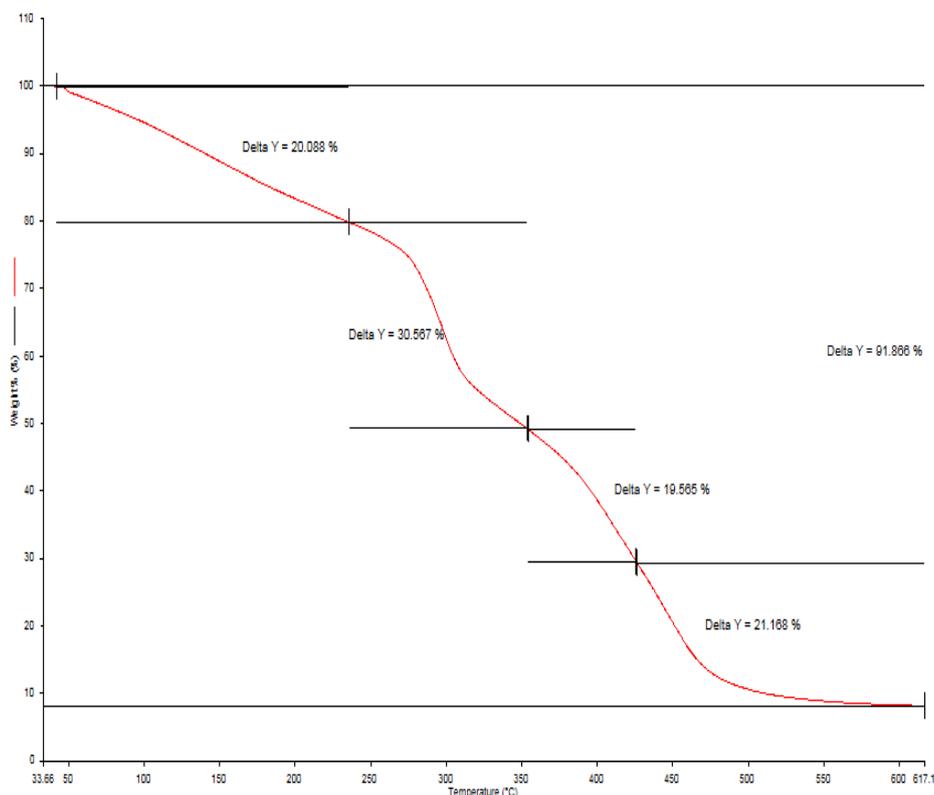


Figura 18 – TGA do PAA Puro.

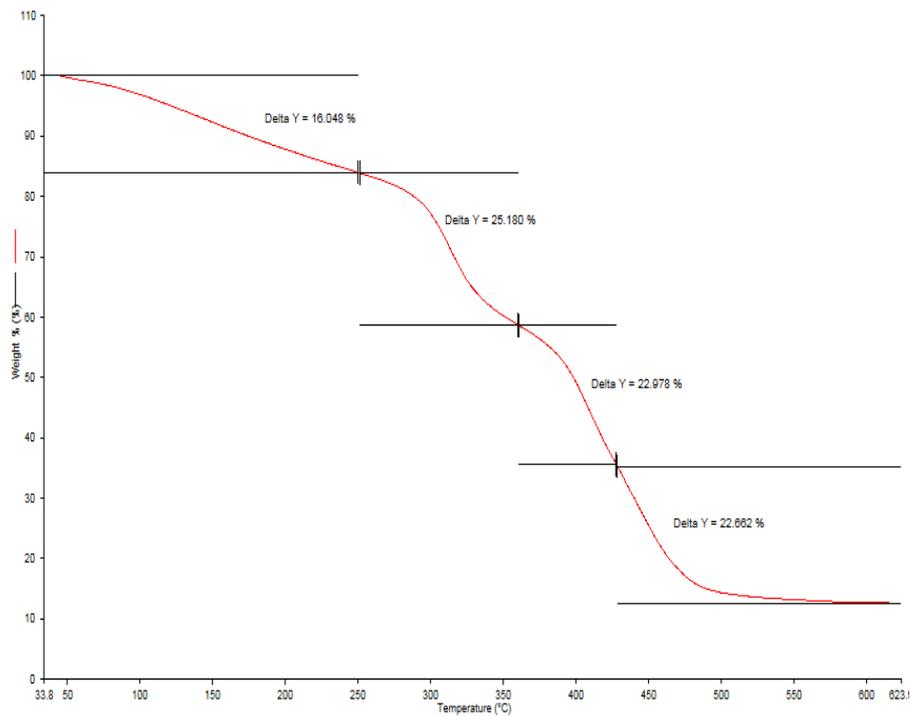


Figura 19 – TGA do PAA com 1% de Glicerol.

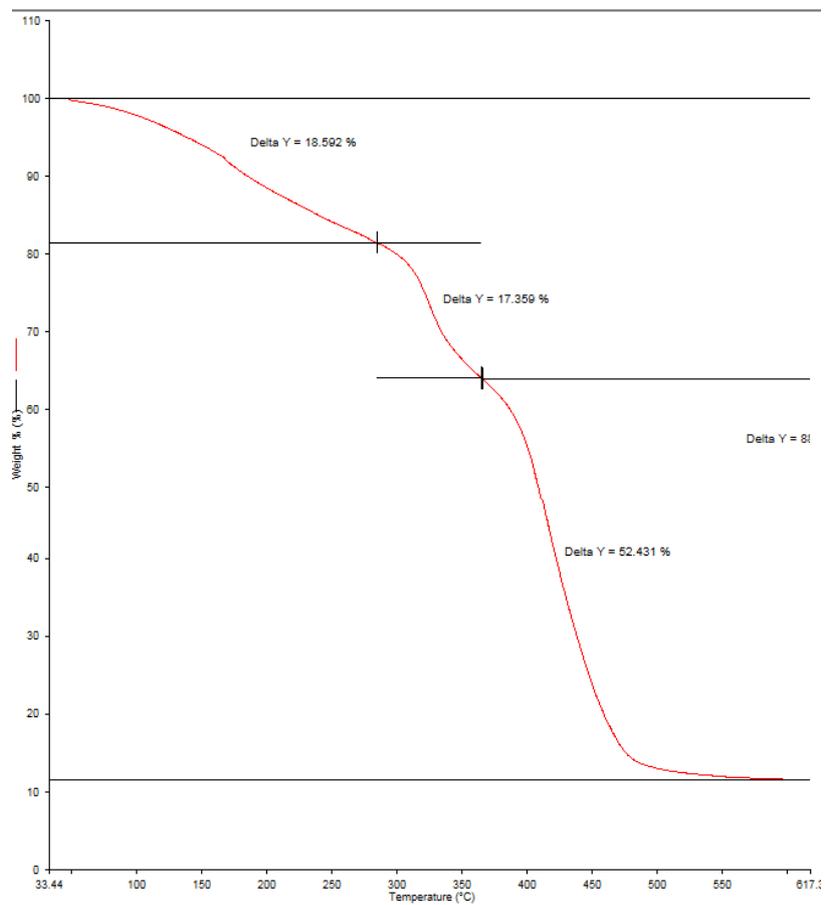


Figura 20 – TGA do PAA com 3% de Glicerol.

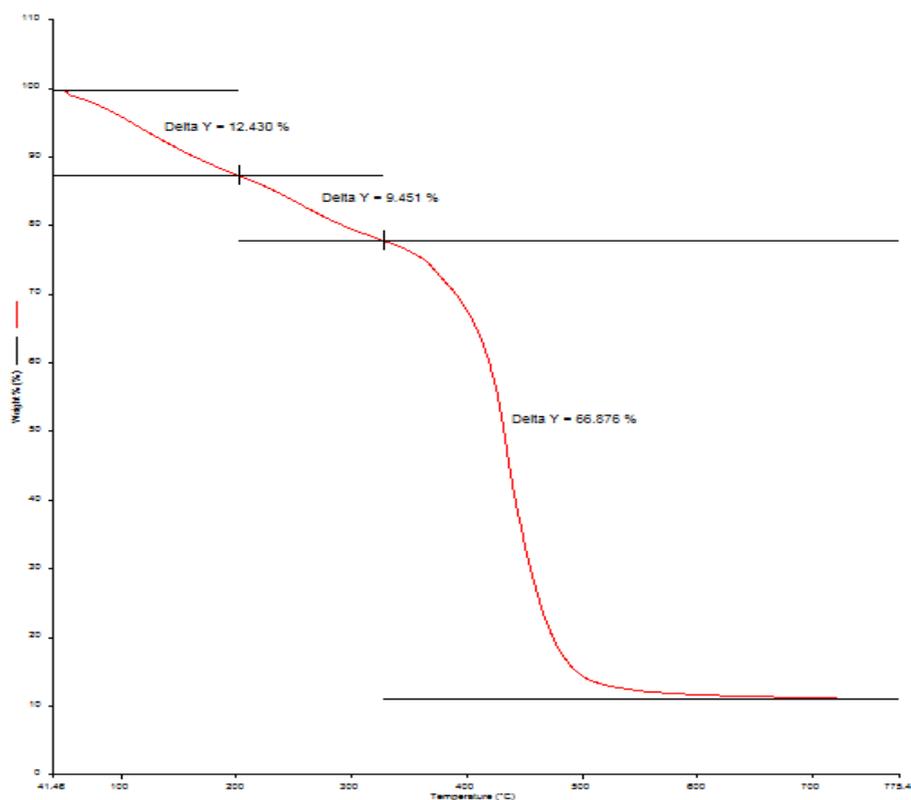


Figura 21 – TGA do PAA com 10% de Glicerol.

As Figuras 18 a 21 mostram a modificação progressiva dos termogramas de TGA com a incorporação do glicerol. Particularmente, observa-se um aumento continuado da região de degradação a altas temperaturas, característica de degradação do PAA [TIRKISTANI, 1997]. A partir dos gráficos apresentados, pode-se afirmar que ocorreu a incorporação do glicerol à cadeia polimérica. Percebe-se que a estabilidade térmica do material aumenta de forma pronunciada com a adição de glicerol, provavelmente em função da reticulação. (O termograma de amostra de PAA com 20% de glicerol não foi mostrado em função de problemas relacionados às análises no equipamento).

3.3.5. Análise de Absorção de Água

Procurou-se observar também o poder de absorção de água apresentado pelos polímeros sintetizados, contendo diferentes teores de glicerol. Para isso, primeiramente,

sintetizou-se o hidrogel. Em seguida, parte do hidrogel produzido foi colocada em uma estufa de recirculação entre 50 e 60°C, até que a massa seca do material apresentasse valor aproximadamente constante. Esse material seco foi, então, pesado e colocado em um recipiente contendo 10 g de água destilada, onde permaneceu sob agitação magnética por 1h a 70°C. Ao término desse período, o excesso de água foi retirado e o polímero foi novamente pesado. Dessa forma, pôde-se avaliar a interferência da concentração de glicerol no poder de absorção de água dos diferentes polímeros sintetizados, contendo diferentes teores de glicerol em suas cadeias. Os resultados são apresentados da Figura 22.

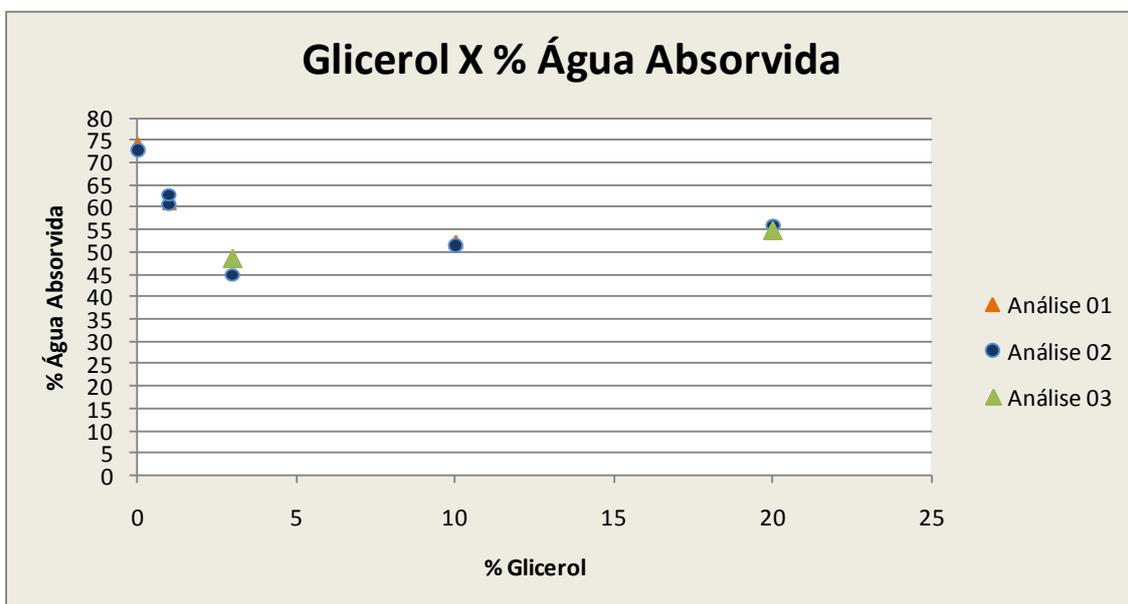


Figura 22 – Absorção de água apresentada por diferentes amostras de PAA.

A Figura 22 mostra a excelente reprodutibilidade das medidas de inchamento e ilustra o comportamento não linear de resposta com o aumento do teor de glicerol. A redução inicial do inchamento pode provavelmente ser relacionada a menor mobilidade das cadeias na presença do agente reticulante e ao menor teor de grupamentos carboxílicos livres. O aumento posterior está provavelmente relacionado ao aumento do teor de grupamentos hidroxila livres.

3.3.6. Análises de Viscosidade

As medidas de viscosidade foram obtidas em um reômetro da fabricante TA Instruments, modelo ARES. Um banho térmico foi acoplado ao equipamento e as caracterizações foram realizadas na temperatura de 25°C, usando-se uma geometria cone-placa. As análises foram realizadas a uma taxa de cisalhamento crescente variando de 0,01 a 500 s⁻¹. As soluções foram caracterizadas na forma obtida dos ensaios de reação, de maneira que o conteúdo de ácido acrílico foi sempre mantido constante.

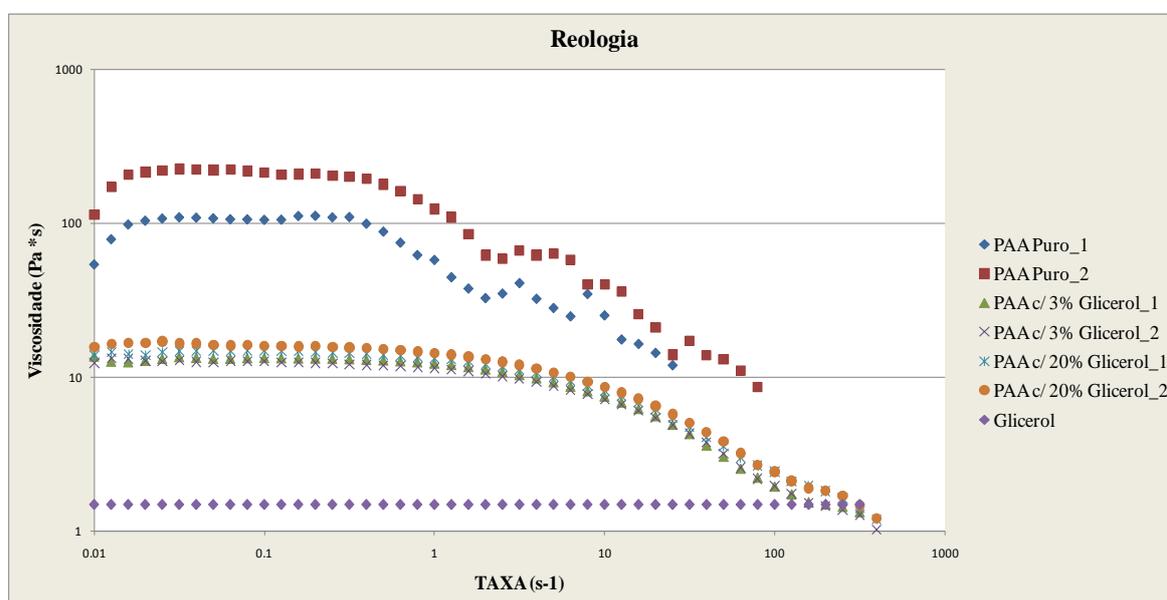


Figura 23 – Análise Reológica do PAA, lembrando que a viscosidade da água é de 0.001Pa*s.

A Figura 23 mostra que, surpreendentemente, a introdução do glicerol no meio reacional provoca uma queda muito pronunciada da viscosidade do meio. Esse comportamento pode ser resultado dos mecanismos de transferência de cadeia que podem ocorrer entre as cadeias poliméricas e as moléculas de glicerol, provocando a diminuição das massas molares dos polímeros formados. Esse efeito pode também estar ligado ao fato de que as taxas de propagação do ácido acrílico são menores quando o monômero não se encontra ionizado. O comportamento reológico da solução é característico de soluções poliméricas, com a redução da viscosidade aparente, à medida que aumenta a taxa de cisalhamento [CORRÊA, 2005].

Essa diminuição das massas molares pode ser bastante vantajosa do ponto de vista industrial, uma vez que permite um aumento da carga de monômero, sem que o processo seja inviabilizado em função do aumento pronunciado dos efeitos viscosos.

3.4. Mecanismo Proposto de Incorporação do Glicerol

A incorporação do glicerol à cadeia polimérica pode ocorrer por meio de três mecanismos principais, apresentados nos itens (a), (b) e (c). Vale salientar que esses mecanismos não ocorrem de forma isolada, podendo ocorrer simultaneamente.

a) Reação de esterificação durante a reação de polimerização

A incorporação do glicerol à cadeia polimérica a partir da reação de esterificação durante a etapa de polimerização é pouco provável, uma vez que a reação é reversível e a presença de água no meio reacional desloca o equilíbrio no sentido de não formação do produto. Essa hipótese é corroborada pela viscosidade relativamente baixa das misturas produzidas na presença do glicerol. O mecanismo simplificado é ilustrado na Figura 24.

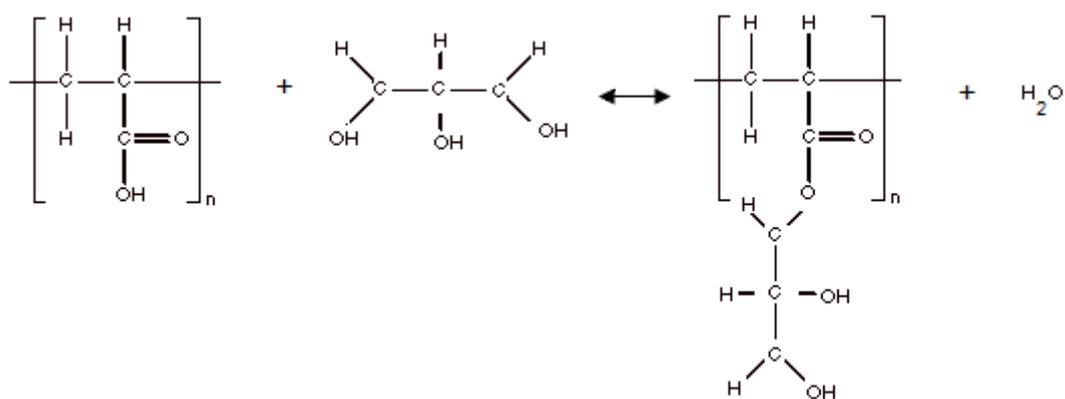


Figura 24 – Mecanismo de incorporação do glicerol por esterificação.

b) Reação de transferência de cadeia durante a reação de polimerização

O glicerol pode ser incorporado à cadeia polimérica por meio do mecanismo de transferência de cadeia, como mostrado na Figura 25.

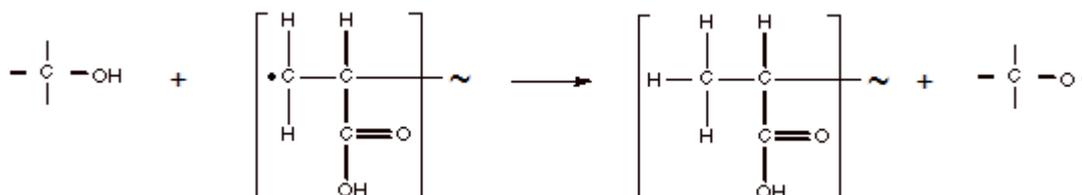


Figura 25 – Mecanismo de incorporação do glicerol através da reação de transferência de cadeia.

Observa-se que diferentes alcoóis são reportados na literatura como bons agentes de transferência de cadeia, entre eles metanol, etanol, n-propanol e isopropanol [BHATTACHARYYA, 1968]. Como mostrado na seção anterior não parece haver dúvidas sobre a incorporação do glicerol e a obtenção de massas molares mais baixas do produto formado.

c) Reação de esterificação durante a etapa de secagem

A reação de esterificação segue um mecanismo análogo ao apresentado no item (a). No entanto, a reação de esterificação na etapa de secagem é mais provável, uma vez que há a retirada contínua de água do meio, deslocando o equilíbrio no sentido de formação do produto polimérico. Além disso, o menor grau de inchamento do polímero após a secagem e a não formação da solução polimérica inicial corroboram com o mecanismo apresentado.

3.5. Comentários Finais

A reação de polimerização do ácido acrílico é conduzida facilmente e incorpora o glicerol, como pôde ser observado por análise de reologia, por análise termogravimétrica (TGA), por calorimetria exploratória diferencial (DSC) e por capacidade de absorção de água. No entanto, através das análises de infravermelho por transformada de Fourier (FTIR) não foram detectadas bandas de éter ou éster, indicando a baixa concentração desses grupamentos e possivelmente o baixo grau de reticulação.

Capítulo IV

Síntese das Partículas de Poli(ácido acrílico)

4.1. Materiais

Nos experimentos realizados na segunda etapa do processo, relacionada à síntese das partículas de poli(ácido acrílico), utilizou-se uma solução polimérica padrão de PAA obtida comercialmente com teor de 15% de polímero fornecida pela Akzo Nobel. O hidrogel sintetizado na etapa anterior foi utilizado apenas no experimento final, de forma a obter uma padronização dos experimentos. O iniciador, persulfato de potássio, foi fornecido pela VETEC com pureza mínima de 99%. O agente reticulante, dimetacrilato de etileno glicol (EGDMA), e o surfactante, monooleato de sorbitan (Span 80), foram fornecidos da Sigma-Aldrich, com pureza mínima de 98%. O óleo vegetal utilizado foi óleo de girassol refinado, que se apresenta na forma líquida à temperatura ambiente, apresenta ponto de fumaça de 232°C, densidade de 917 kg/m³ a 25°C e índice de refração de 1.473 a 25°C [MADHAVI, 2010], fabricado por Óleos Especiais Liza.

Para realização dos procedimentos experimentais, foi montada uma pequena unidade constituída por uma placa de agitação da fabricante IKA, cuja taxa de aquecimento era controlada por um termopar imerso em um banho térmico de silicone para aquisição de temperatura. O banho térmico, no qual ficava imerso o bécher ou o balão (a depender do experimento) contendo a miniemulsão ficava posicionado sobre a placa. A Figura 27 mostra o aparato experimental utilizado. A depender do experimento, também foram utilizados condensador de serpentina e Dean Stark.

4.2. Metodologias Experimentais Testadas

Para o desenvolvimento de uma técnica eficiente para a síntese de micro e nano partículas de PAA, diferentes metodologias foram desenvolvidas e melhoradas ao longo do trabalho. Alguns métodos utilizados não foram eficientes, mas são documentados a seguir, porque ilustram algumas dificuldades experimentais relevantes que merecem ser discutidas nesse trabalho.

4.2.1. Experimento 01

Primeiramente, dissolveu-se 1% p/p de persulfato de potássio em água destilada. Em separado, adicionaram-se em um recipiente 69% p/p de uma solução de PAA comercial e 5% p/p de EGDMA. Sobre esta mistura, foi adicionada a solução de iniciador. Fez-se então a homogeneização do meio hidrofílico. As percentagens mássicas apresentadas correspondem à massa da fase hidrofílica. Separadamente, foram pesados 24g de óleo de girassol em um bécher (correspondendo a 80% da massa total). A fase dispersa foi, em seguida, vertida na solução oleosa. Essa mistura sofreu então a ação de altas tensões de cisalhamento, produzidas por um dispersor operando a 6500 min^{-1} por aproximadamente 2 min, com o objetivo de formar a miniemulsão desejada. O dispersor utilizado foi um Ultra-Turrax, modelo T25 Basic, fabricado pela IKA. A Figura 26 mostra uma foto do dispersor usado.



Figura 26 – Dispersor utilizado nos experimentos.

A miniemulsão formada foi vertida em um balão de 50 ml, que se encontrava em um banho térmico a 120°C . Ao balão foi acoplado um Dean Stark e a este, um condensador, para recolher a água removida do processo. A reação foi mantida sob agitação magnética por 1h30min. A temperatura elevada teve por objetivo facilitar a eliminação da água presente no poli(ácido acrílico) e na solução do iniciador, de forma a preparar partículas sólidas. Ao término da reação, a solução foi resfriada até a temperatura ambiente. A Figura 27 mostra a unidade experimental utilizada.



Figura 27 – Unidade experimental com balão usada na segunda etapa do processo.

As Figuras 28 e 29 mostram fotografias das partículas sintetizadas. As análises de microscopia foram realizadas em microscópio binocular fornecido pela Nikon, modelo SMZ 800, equipado com uma máquina fotográfica digital.



Figura 28 – Foto das partículas sintetizadas no Experimento 01.

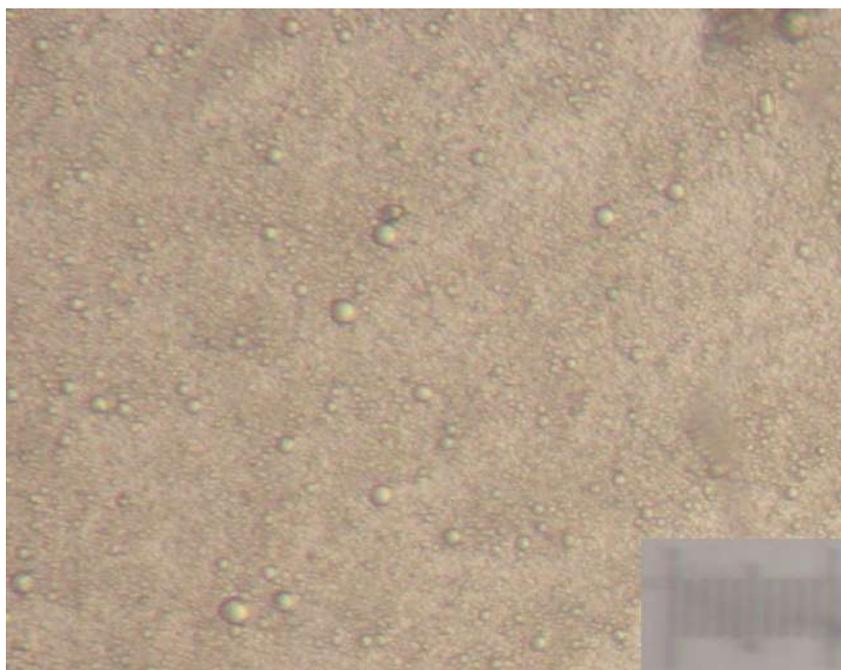


Figura 29 – Microscopia ótica das partículas sintetizadas no Experimento 01. A menor graduação da régua equivale a um micrômetro.

O aspecto opaco da suspensão mostrada na Figura 28 mostra que houve a formação de finas partículas sólidas suspensas no óleo. A Figura 29 mostra que as partículas formadas tinham tamanho característico inferior a $1\mu\text{m}$, embora a distribuição larga de tamanhos permita observar partículas com diâmetro superior a $1\mu\text{m}$. Observa-se, no entanto, a formação de uma fase aquosa após o repouso do meio por longos períodos. Por isso, o procedimento experimental foi modificado, com o objetivo de remover uma maior quantidade de água do sistema.

4.2.2. Experimento 02

O procedimento utilizado no Experimento 02 foi muito similar ao empregado no experimento anterior. No entanto, algumas modificações operacionais foram realizadas. Por exemplo, a reação de miniemulsão foi conduzida em bécher, como mostrado na Figura 30, de forma a facilitar ainda mais a liberação da água. Dessa maneira, não foram utilizados nem o condensador nem Dean Stark. A temperatura de reação foi diminuída para 110°C , para tornar a remoção de água mais lenta. Ao término da reação, a solução foi resfriada até temperatura ambiente.



Figura 30 – Unidade experimental com bécher na segunda etapa do processo.

As Figuras 31 e 32 mostram fotos do produto formado e das partículas sintetizadas. Observou-se o aumento considerável dos diâmetros característicos das partículas e a formação de pequenos aglomerados como mostrado na Figura 32. Além disso, ao final da reação, notou-se que uma parte do material encontrava-se dispersa na solução e uma parte significativa havia se aglomerado nas laterais do bécher, formando um núcleo aglomerado solto no óleo. As reações realizadas parecem indicar que há um nível ótimo de remoção de água do meio. Caso a eliminação de água ultrapasse um valor crítico, ocorre a aglomeração das partículas dispersas. Por isso, o procedimento experimental foi modificado.



Figura 31 – Foto das partículas sintetizadas no Experimento 02 ainda no bécher.



Figura 32 – Microscopia óptica das partículas sintetizadas no Experimento 02. A menor graduação da régua equivale a um micrômetro.

4.3. Metodologia Proposta

Com o uso da metodologia apresentada a seguir, foi possível obter partículas com tamanho nanométrico, sem a formação de aglomerados. A técnica desenvolvida é similar às apresentadas anteriormente; no entanto, foi utilizado também um surfactante, Span 80, que previne a aglomeração das partículas poliméricas.

Primeiramente, dissolveu-se 1% p/p de persulfato de potássio em água destilada. Em separado, adicionaram-se em um recipiente 69% p/p da solução de PAA comercial e 5% p/p de EGDMA. Sobre esta mistura, foi adicionada a solução de iniciador. Fez-se, então, a homogeneização do meio hidrofílico. As percentagens mássicas apresentadas correspondem à massa da fase hidrofílica. Separadamente, foi feita a preparação da fase contínua, misturando-se óleo vegetal com 5% p/p de surfactante, Span 80, percentagem esta relativa ao peso total da fase hidrofílica. Em seguida, a fase hidrofílica foi vertida sobre a fase contínua, que corresponde a 80% p/p do meio reacional. Essa solução sofreu, então, a ação de altas tensões de cisalhamento produzidas pelo dispersor Ultra-Turrax operando a 6500 min^{-1} .

A miniemulsão formada foi então vertida em um bécher, que se encontrava apoiado diretamente sobre a placa de agitação, de forma a possibilitar um melhor controle da temperatura reacional. O aquecimento foi iniciado. A reação foi conduzida sob agitação magnética, com taxa de aquecimento constante e igual a $17^{\circ}\text{C}/\text{min}$ até atingir a temperatura de 110°C , valor que permaneceu constante por aproximadamente 5 min. O tempo total de reação foi igual a 10 min. A unidade experimental utilizada no Experimento 03 é mostrada na Figura 33. Ao término da reação, a solução foi resfriada em banho de gelo sob agitação.



Figura 33 – Unidade experimental usada no Experimento 03.

Ao final da reação, foi possível obter micro e nanopartículas suspensas na solução oleosa sem haver qualquer tipo de aglomeração. As micrografias das partículas sintetizadas podem ser visualizadas nas Figuras 34 e 35. Como no Experimento 01, as partículas produzidas apresentam tamanho característico inferior a $1\mu\text{m}$, com algumas partículas de diâmetro um pouco maior por causa da larga distribuição de tamanhos de partícula.



Figura 34 – Foto do produto formado no Experimento 03 ainda no bécher.



Figura 35 – Microscopia óptica das partículas sintetizadas no Experimento 03. A menor graduação da régua equivale a um micrômetro.

4.4. Resultados e Discussão

A metodologia proposta no Experimento 03 foi a que resultou na síntese de partículas com as características desejadas. Dessa forma, para caracterizar de forma mais detalhada a distribuição do tamanho de partículas obtidas, foi utilizado um equipamento de espalhamento de luz da fabricante Formulacion, modelo Turbiscan Lab Expert. A temperatura do equipamento foi mantida em 24°C e uma varredura foi

realizada a cada 1 min por 25 min. O diâmetro médio das partículas obtidas foi de aproximadamente 830 nm após 5 min de análise. No entanto, observou-se o aumento continuado do diâmetro médio com o passar do tempo de análise, decorrente da sedimentação das partículas presentes na emulsão. Esse comportamento pode ser observado Figura 36.

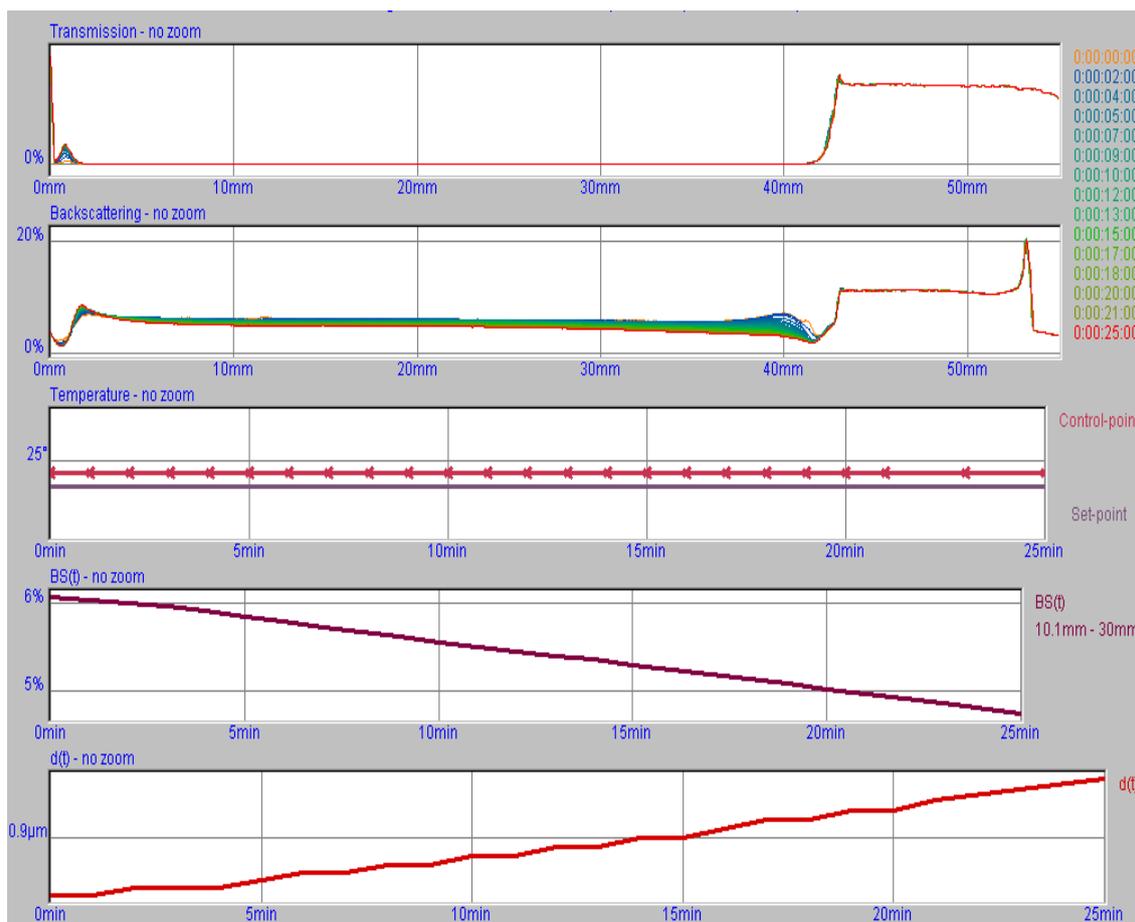


Figura 36 – Tamanho médio de partículas caracterizado por técnica de espalhamento de luz no período de 25min.

No primeiro gráfico da Figura 36 é mostrada a transmitância dos feixes luminosos que incidem sobre a amostra nos diferentes tempos e em diferentes posições da cubeta (0 a 40 mm). Pode-se perceber que a transmitância apresentada é nula durante todo o período da análise, o que nos permite concluir que o meio manteve-se turvo ao longo dos 25min. No segundo gráfico, é o índice de refração da amostra durante o período de 25min ao longo de toda a extensão da cubeta. Pode-se notar que, com o decorrer do tempo, ocorre uma queda suave do índice de refração, em função da

sedimentação das partículas formadas. O terceiro gráfico mostra a temperatura do equipamento mantida sempre constante e igual a 24°C. No quarto gráfico, é possível verificar a queda no índice de refração ao longo do tempo de análise, na forma de uma média calculada ao longo de toda a extensão da amostra. No quinto e último gráfico, pode-se observar o diâmetro médio das partículas, calculado entre 10 e 30 μm . A Figura 37 mostra uma ampliação do gráfico anterior.

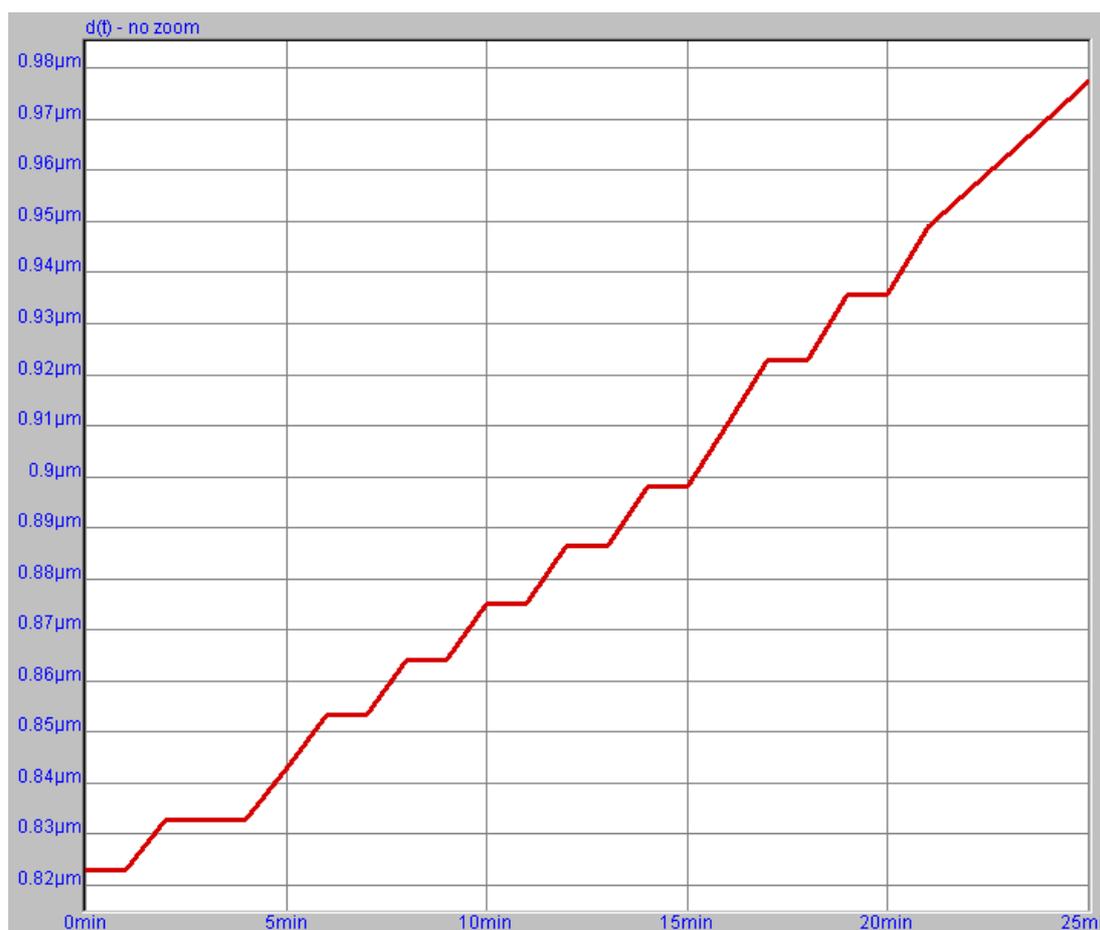


Figura 37 - Tamanho médio de partículas no Experimento 03. Variação do tamanho médio das partículas no período de 25 min de análise.

É importante observar que a emulsão se mantém estável por longos períodos quando mantida em repouso. O aumento dos diâmetros médios observado nas Figuras 36 e 37 não representa o comportamento real do sistema. Quando as análises são repetidas para diferentes amostras mantidas em repouso, obtêm-se resultados similares indicando que o rápido aumento de tamanhos observado no equipamento é devido às

condições de análise. Portanto, utiliza-se aqui o diâmetro médio inicial de 820 nm como o diâmetro característico das partículas produzidas.

4.5. Síntese de partículas de PAA com fármaco incorporado

Para avaliar a possibilidade de usar as partículas de PAA como carreadoras de fármacos, alguns experimentos foram realizados, utilizando como medicamento a doxiciclina. A doxiciclina é um fármaco de coloração amarela, solúvel em água, muito aplicado como antibiótico para o tratamento de feridas infectadas, de infecções causadas por alguns protozoários, de doenças transmitidas por carrapatos em cães e alguns agentes infecciosos em gatos. Mais especificamente na área veterinária, são necessárias elevadas doses de aplicação nos animais, o que requer constantes administrações da droga. Além disso, o fármaco pode provocar irritações gástricas, dificultando o tratamento. Desta maneira, o desenvolvimento de partículas carreadoras do fármaco em questão teria enorme aplicabilidade na área veterinária [SUN, 2004]. As Figuras 38, 39 e 40 ilustram a doxiciclina usada neste trabalho. A doxiciclina foi fornecida pela Handan Jiupeng Chemical Engi com grau de pureza de 99%. Os cristais da doxiciclina têm forma irregular e comprimento característico superior a 1 μm . Por isso, é fundamental a dissolução da doxiciclina no meio reacional, se é desejada a produção de partículas com dimensões nanométricas.



Figura 38 – Foto ilustrativa do fármaco doxiciclina.

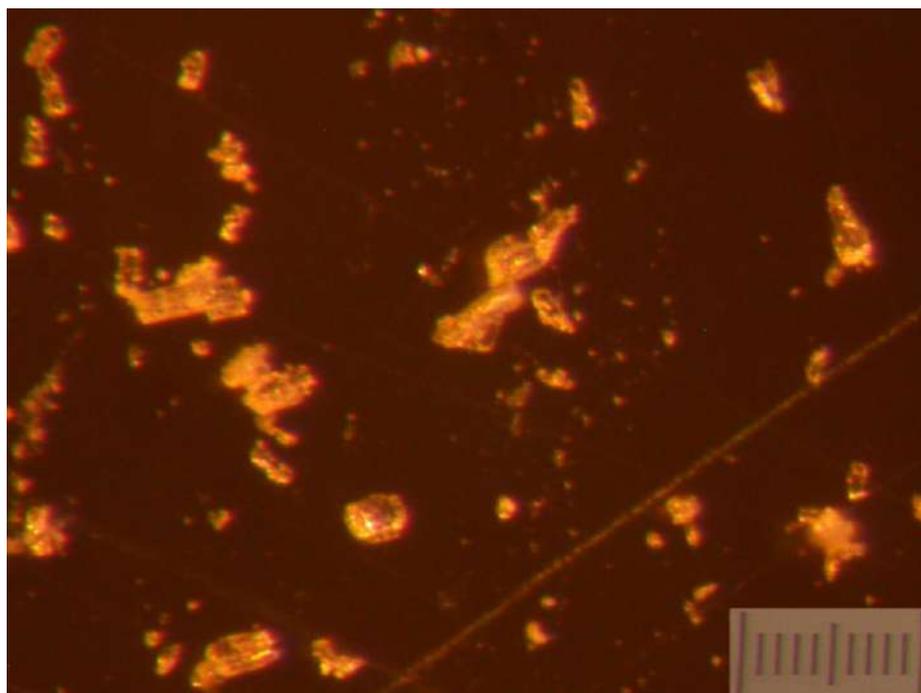


Figura 39 – Micrografia do pó de doxiciclina usada no trabalho. A menor graduação da régua equivale a um micrômetro.

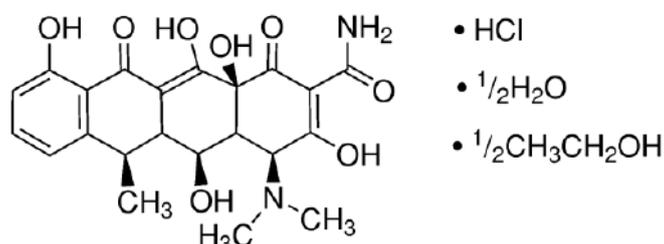


Figura 40 – Estrutura química da doxiciclina.

4.5.1. Metodologia Experimental Testada

A metodologia experimental desenvolvida consistiu, primeiramente, na exclusão de iniciador do meio reacional. Em função de alguns testes realizados, percebeu-se que o fármaco utilizado interagia fortemente com o iniciador empregado na reação, provocando o rápido escurecimento do fármaco utilizado. Além disso, a reação de polimerização era fortemente inibida pela presença do fármaco. De acordo com a Figura 40, os átomos de oxigênio e nitrogênio da doxiciclina podem atuar como aceptores e estabilizantes de radicais livres. No entanto, vale salientar que a visível mudança de coloração não está atrelada, necessariamente, à perda de atividade da droga.

Em um bécher, foram adicionados 90% da solução comercial de PAA, 5% de agente reticulante (EGDMA) e 5% de doxiciclina, percentagens estas relativas à fase hidrofílica. Em separado, foi pesado o óleo de girassol, correspondendo a 80% p/p da massa total. A solução hidrofílica foi então vertida sobre o óleo e a mistura foi levada ao Turrax, para a formação da miniemulsão. A miniemulsão foi vertida em um bécher, que foi imerso em um banho térmico operando com fluido de silicone a 75°C. A reação foi conduzida por 1 h sob agitação magnética na temperatura mencionada. Ao final da reação o material foi resfriado até a temperatura ambiente. As Figuras 41 e 42 mostram as partículas sintetizadas e o produto formado.

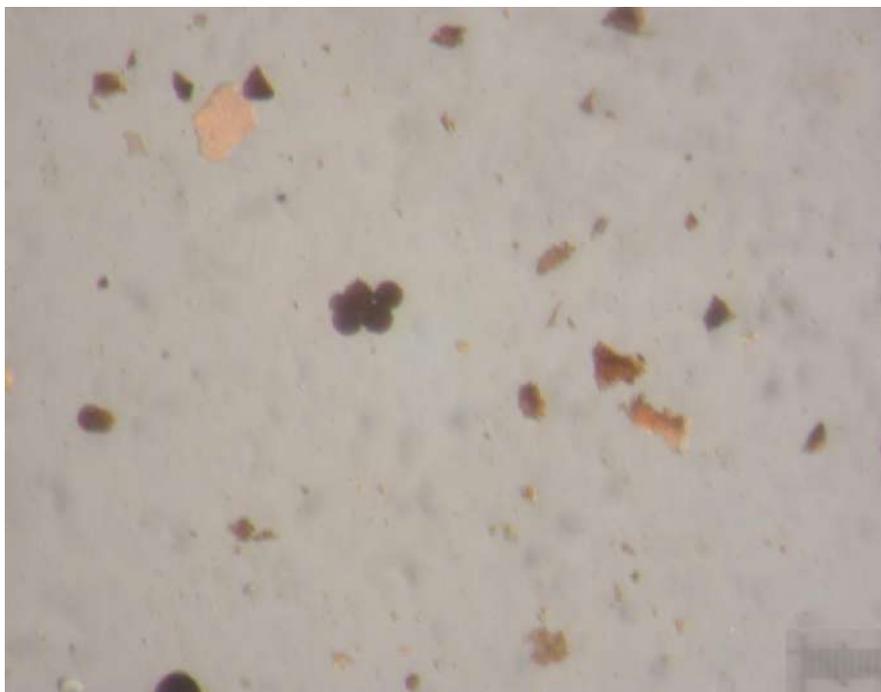


Figura 41 – Microscopia óptica das partículas sintetizadas com doxiciclina. A menor graduação da régua equivale a um micrômetro.

Ao término da reação, percebeu-se a formação de aglomerados de partículas, principalmente nas laterais e no fundo do bécher. Além disso, ocorreu o escurecimento do medicamento. Uma das hipóteses levantadas para a mudança de coloração foi a possível presença de iniciador residual na solução polimérica comercial de PAA. Dessa forma, novos experimentos foram realizados, com o objetivo de evitar a aglomeração das partículas sintetizadas.



Figura 42 – Partículas sintetizadas na presença de doxiciclina ainda no bécher.

4.5.2. Metodologia Proposta

Um novo experimento foi realizado de maneira análoga à apresentada na seção anterior, com a adição de 5% do fármaco à fase hidrofílica. A reação foi conduzida sob agitação e a uma taxa constante de aquecimento de $17^{\circ}\text{C}/\text{min}$, até atingir o valor de 110°C , mantido por 5 min. O tempo total de reação foi de 10 min. As partículas sintetizadas podem ser visualizadas na Figura 43 e a caracterização do produto formado por microscopia óptica pode ser visualizada na Figura 44.



Figura 43 – Partículas sintetizadas na presença de doxiciclina ainda no bécher.

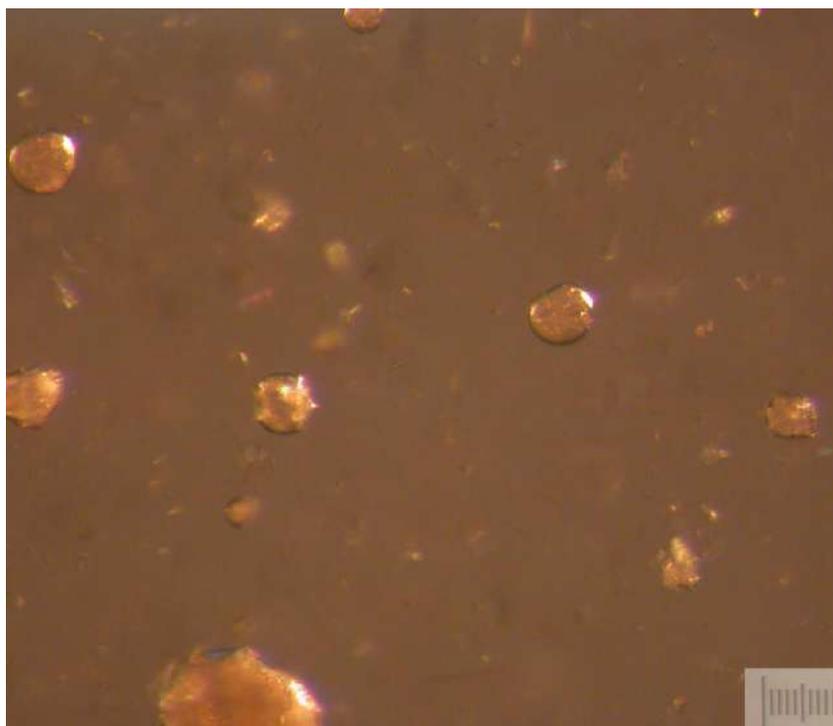


Figura 44 – Microscopia óptica das partículas sintetizadas na presença de doxiciclina. A menor graduação equivale a um micrômetro.

Ao final da reação, ocorreu a formação de um pó fino disperso no óleo, com tamanho característico na faixa de 1 μm a 5 μm . Apesar de ter sido detectada alguma aglomeração nas paredes do bécher, a emulsão se manteve estável quando mantida em repouso.

A fim de verificar o desempenho da incorporação do fármaco às partículas de PAA contendo glicerol, um novo experimento foi realizado. A reação ocorreu de maneira análoga à apresentada anteriormente, com a adição de 5% do fármaco à fase hidrofílica. No entanto, a solução de PAA comercial foi substituída pela solução de PAA contendo glicerol descrita no capítulo anterior. A reação também foi conduzida sob agitação e a uma taxa constante de aquecimento de 17°C/min, até atingir o valor de 110°C, mantido por 5 min. O tempo total de reação foi de 10 min. Podem ser observadas na Figura 45 as partículas sintetizadas. A caracterização do produto formado por microscopia óptica pode ser visualizada na Figura 46.



Figura 45 – Partículas sintetizadas na presença de doxiciclina ainda no bécher.

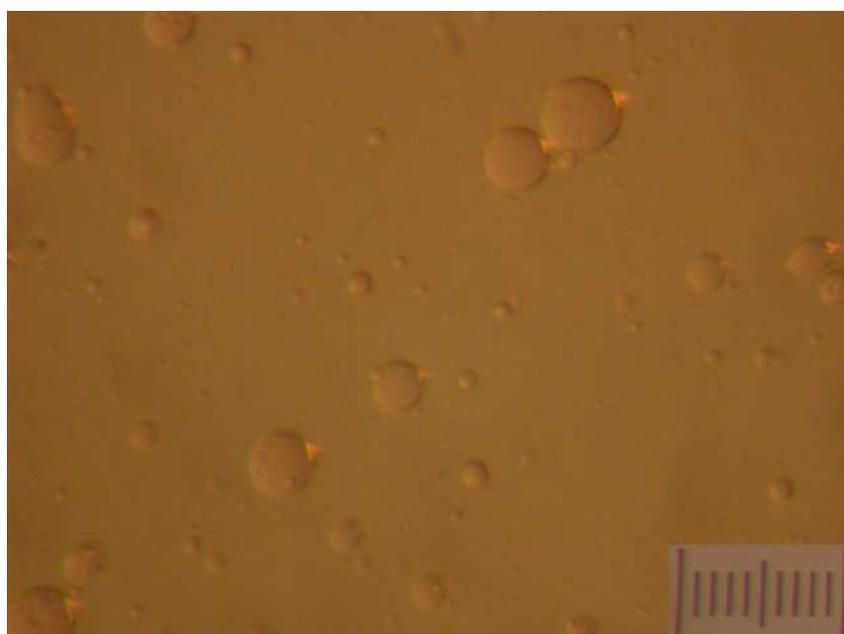


Figura 46 – Microscopia óptica das partículas sintetizadas na presença de doxiciclina. A menor graduação equivale a um micrômetro.

Ao final da reação, ocorreu a formação de um pó fino disperso no óleo, com tamanho característico na faixa de 1 μm a 4 μm . Apesar de ter sido detectada alguma aglomeração nas paredes do bécher, a emulsão se manteve estável quando mantida sob agitação.

Com o cessar da agitação ocorreu a aglomeração das partículas no fundo do bécher. Portanto, pode ser necessário mudar a formulação do meio de reação e/ou do sistema de estabilização para estabilizar de forma mais eficiente as formulações com glicerol.

4.6. Comentários Finais

A metodologia proposta permite sintetizar, portanto, partículas de PAA carregadas com compostos hidrofílicos. Entretanto, as partículas produzidas apresentam quantidades pronunciadas de água. Alguns procedimentos precisam ser modificados para facilitar a remoção de água das partículas, sem comprometer a estabilidade das partículas. Além disso, a utilização de PAA contendo o glicerol mostrou-se plenamente viável para a síntese de partículas poliméricas e a coalescência das partículas ao longo da reação foi menos pronunciada.

Na metodologia proposta, a etapa de purificação das partículas pode não ser necessária, uma vez que a utilização de óleo vegetal pode viabilizar o uso oral ou injetável em várias aplicações diretamente, dispensando etapas de lavagem e secagem das partículas.

Capítulo V

Conclusões e Perspectivas

Os resultados apresentados nos capítulos anteriores permitem concluir que ocorre a incorporação do glicerol ao hidrogel formado, provocando um aumento no grau de reticulação das cadeias poliméricas. A partir dos mecanismos apresentados, percebe-se que a reticulação ocorre provavelmente de forma mais pronunciada na etapa de secagem do material. Pode-se perceber também que a adição de glicerol ao meio reacional permite um aumento na carga de ácido acrílico. Dessa forma, é possível aumentar a produtividade, uma vez que são minimizados os efeitos viscosos.

O processo proposto para a síntese de micro e nanopartículas de poli(ácido acrílico), contendo ou não glicerol, é viável. A técnica desenvolvida pode ser utilizada para a incorporação de fármacos às partículas, apresentando, assim, grande aplicabilidade na área farmacêutica. Tal aplicação é extremamente promissora, pois elimina a necessidade de administrações frequentes da droga, uma vez que as partículas podem ser injetadas poucas vezes permanecendo praticamente sem alteração no organismo e promovendo a liberação controlada do fármaco.

Diante de todos os estudos realizados ao longo do trabalho e das conclusões apresentadas, pode-se sugerir os seguintes estudos a fim de aumentar a compreensão sobre o processo proposto, aumentar a sua viabilidade econômica e eliminar os gargalos operacionais:

- Estudo sobre a interferência do glicerol nas cadeias dos hidrogéis sintetizados, avaliando o período de estocagem, uma vez que foram observadas mudanças pronunciadas de viscosidade nos hidrogéis armazenados;
- Estudo mais aprofundado sobre o mecanismo de incorporação do glicerol durante as reações de polimerização, avaliando os mecanismos de reticulação e de transferência de cadeia, uma vez que apresentam efeitos antagônicos sobre as propriedades do polímero;
- Estudo sobre a atividade apresentada pelo fármaco, doxiciclina, ao interagir com o iniciador utilizado, já que há uma mudança na coloração do mesmo durante a reação, o que pode indicar a sua degradação;

- Estudo sobre a atividade apresentada pelas partículas de PAA com fármaco incorporado in vivo, avaliando também a cinética de liberação do fármaco em questão;
- Estudo sobre a incorporação de outros fármacos e compostos químicos de interesse às partículas de poli(ácido acrílico);
- Estudos sobre a caracterização do conteúdo de água nas partículas de PAA, contendo ou não glicerol, e sobre o efeito da taxa de evaporação de água durante o processo de síntese das partículas, uma vez que a quantidade de água influi diretamente na coalescência das partículas produzidas.

Capítulo VI

Referências Bibliográficas

- ADAMS, D.J., WEAVER, D.W., 2003, “Controlled Release Polyacrylic Acid Granules and a Process for Preparing the Same”, US6596844.
- ADAMS, D.J., WEAVER, D.W., WILBER, W.R., GUO, J., GREENBERG, E.S., 2004, “Controlled Release Polyacrylic Acid Granules and a Process for Preparing the Same”, US6762267.
- ANTONIETTI, M., LANDFESTER, K., 2002, “Polyreactions in Miniemulsions”, *Progress in Polymer Science*, 27, 4, 689-757.
- BHATTACHARYYA, B.R., NANDI, U.S., 1968, “Determination of Chain Transfer of Alcohols by End Group Estimation”, *Die Makromolekulare Chemie*, 116, 8–13.
- BIBBY, D., DAVIES, N., TUCKER, I., 1999, “Poly(acrylic acid) microspheres containing b-cyclodextrin: loading and in vitro release of two dyes”, *International Journal of Pharmaceutics*, 187, 243–250.
- BUCHHOLZ, F., PEPPAS, N., 1994, “Superabsorbent polymers: science and technology”, American Chemical Society, Washington.
- BUCHHOLZ, F., 2006, “Encyclopedia of Polymer Science and Technology”, John Wiley & Sons, New Jersey.
- CAPÉK, I., 2010, “On Inverse Miniemulsion Polymerization of Conventional Water-soluble Monomers”, *Advances in Colloid and Interface Science*, 156, 35–61.
- CORRÊA, N., CAMARGO, F., IGNÁCIO, R., LEONARDI, G., 2005, “Avaliação do comportamento reológico de diferentes géis hidrofílicos”, *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, 41,1.

- DYER, J., 1969, “Aplicações da Espectroscopia de Absorção aos Compostos Orgânicos”, Edgard Blucher LTDA.
- ELLIOTT, J., MACDONALD, M., NIE, J., BOWMAN, C., 2004, “Structure and swelling of poly(acrylic acid) hydrogels: effect of pH, ionic strength, and dilution on the crosslinked polymer structure”, *Polymer*, 45, 1503–1510.
- FERRUTI, P., 1981, “Structure and properties of synthetic polymers of pharmacological and biomedical interest”, *Makrom. Chem.*, 5, 1-14.
- FRESTA, M., PUGLISI, G., GIAMMONA, G., CAVALLARO, G., MICALI, N., FURNERI, P. M., 1995, “Pefloxacin Mesilate- and Ofloxacin-loaded Polyethylcyanoacrylate Nanoparticles: Characterization of the Colloidal Drug Carrier Formulation”, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 84, 7, 895–902.
- GARRETA, I., ACEDO, Z., 2009, “Pegylated Nanoparticles Containing a Biologically Active Molecule and Use Thereof”, WO/2009/121997
- GOWARIKER, V., VISWANATHAN, N., SREEDHAR, J., 1986, “Polymer Science”, 1 ed., New Age International (P)Limited, Publishers, New Delhi.
- KABIRI, K., ZOHURIAAN-MEHR, M., 2003, “Superabsorbent Hydrogel Composites”, *Polymers for Advanced Technologies*, 14, 438-444.
- KREUTER, J., 2006, “Nanoparticles-a Historical Perspective”, *International Journal of Pharmaceutics*, 331, 1, 1-10.
- KRIWET, B., WALTER, E., KISSEL, T., 1998, “Synthesis of Bioadhesive Poly(acrylic acid) Nano- and Microparticles Using an Inverse Emulsion Polymerization Method for the Entrapment of Hydrophilic Drug Candidates”, *Journal of Controlled Release*, 56, 149–158.
- LANDFESTER, K., WILLERT, M., ANTONIETTI, M., 2000, “Preparation of Polymer Particles in Nonaqueous Direct and Inverse Miniemulsions”, *Macromolecules*, 33, 2370-2376.

- LIM, D., SONG, K., YOON, K., KO, S., 2002, “Synthesis of Acrylic Acid-based Superabsorbent Interpenetrated with Sodium PVA Sulfate Using Inverse-Emulsion Polymerization”, *European Polymer Journal*, 38, 579–586.
- LUO, Y., DAI, C., CHIU, W., 2009, “P(AA–SA) latex Particle Synthesis Via Inverse Miniemulsion Polymerization – nucleation Mechanism and its Application in pH Buffering”, *Journal of Colloid and Interface Science*, 330, 170–174.
- MADHAVI, B. R., DEVI, N. K. D., MRUDULA, B. S., BABU, R. N., 2010, “ The Importance of Biodegradable Bio-Oil –Sunflower”, *International Journal of PharmTech Research*, 2, 3, 1913-1915.
- MOLNAR, R., BODNAR, M., HARTMANN, J., BORBELY, J., 2008, “Preparation and characterization of poly(acrylic acid)-based nanoparticles”, *Colloid Polymer Science*, 287, 739–744.
- MORAIS, F.A.I., MELLO, B.A., SOUZA, I. A., PONZI, E.A.C., 2007, “Polímeros a base de metil metacrilato, Importância em Odontologia”, *International Journal of Dentistry*, 6, 2, 63-66.
- NAKAMURA, M., YAMAMOTO, T., TANAKA, H., OZAWA, H., SHIMADA, Y., 1991, “Process for Production of Water-Absorbent Resin”, EP0441507(A1).
- ODIAN, G., 2004, “Principles of Polymerization”, 4 ed., John Wiley & Sons, New Jersey.
- PFIZER, disponível em: <http://www.pfizer.com.br>. Acesso em: 31 de Jan. 2011.
- PINTO, J.C., MACHADO, F., LIMA, E., 2007, “Uma Revisão sobre os Processos de Polimerização em Suspensão”, *Polímeros: Ciência e Tecnologia*, 17, 2, 166-179.
- RAVVE, A., 2000, “Principles of polymers chemistry”, 2 ed., Kluwer Academic/ Plenum Publishers, New York,
- REBRE, S.R., COLLETTE, C., DENIE, S., 1994, “Superabsorbent Acrylic Powders Having Low Residual Monomer Content”, US5373066.

- REBRE, S.R., COLLETTE, C., KOWALIK, A., 1995, “Superabsorbent Acrylic Powders”, US5397845.
- REBRE, S.R., COLLETTE, C., KOWALIK, A., 1995, “Superabsorbent Acrylic Powders”, US5412037.
- REBRE, S.R., COLLETTE, C., GUERIN, T., 1995, “Superabsorbent Acrylic Powders Prepared via Improved Suspension Polimerization”, US5408006.
- REBRE, S.R., COLLETTE, C., DENIE, S., 1995, “Superabsorbent Acrylic Powders Having Low Residual Monomer Content”, US5442014.
- ROMIO, A. P., BERNARDY, N., SENNA, E. L., ARAÚJO, P. H. H., SAYER, C., 2009, “Polymeric Nanocapsules Via Miniemulsion Polymerization Using Redox Initiation”, *Materials Science and Engineering*, 29, 514-518.
- SCHAFFAZICK, S. R., GUTERRES, S. S., 2003, “Caracterização e Estabilidade Físico-química de Sistemas Poliméricos Nanoparticulados para Administração de Fármacos”, *Química Nova*, 26, 726-737.
- SUN, Y., SCRUGGS, D. W., PENG, Y., JOHNSON, J. R., SHUKLA, A. J., 2004, “Issues and Challenges in Developing Long-acting Veterinary Antibiotic Formulations”, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 56, 1481– 1496.
- TIRKISTANI, F., 1997, “Thermal analysis of polyacrylic acid modified by some glucosamine derivatives”, *Carbohydrate Polymers*, 34, 329-334.
- TORCHILIN, V. P., 2006, “Nanoparticulates as Drug Carriers”, Imperial College Press, London.
- UCHEGBU, I. F., SCHÄTZLEIN, A. G., 2006, “Polymers in Drug Delivery”, CRC Press, Taylor & Francis Group, Florida.
- UHRICH, K. E.; CANNIZZARO, S. M.; LANGER, R. S.; SHAKESHEFF, K. M., 1999, “Polimeric systems for controlled drug release”, *Chemical Reviews*, 99, 3181-3198.

VAUTHIER, C.; BOUCHEMAL, K., 2008, “Methods for the preparation and manufacture of polymeric nanoparticles”, *Pharmaceutical Research*, 26, 5, 1025-1058.

VILLANOVA, J. C. O., ORÉFICE, R. L., CUNHA, A. S., 2010, “Aplicações Farmacêuticas de Polímeros”, *Polímeros: Ciência e Tecnologia*, 20, 1, 51-64.

ZOHURIAAN-MEHR, M., KABIRI, K., 2008, “Superabsorbent Polymer Materials: A Review”, *Iranian Polymer Journal*, 17,6 , 451-477.