



Universidade Federal
do Rio de Janeiro
Escola Politécnica

ESTUDO DA LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS POR HIDROGÉIS DE PVA/ATAPULGITA

Natália Ornellas Lobo Rodrigues

Projeto de graduação apresentado ao Curso Engenharia de Materiais da Escola Politécnica, Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de engenheiro.

Orientadora: Glória de Almeida Soares

Co-Orientador: Renata Nunes Oliveira

RIO DE JANEIRO

AGOSTO 2012

ESTUDO DA LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS POR HIDROGÉIS
DE PVA/ATAPULGITA

Natália Ornellas Lobo Rodrigues

“PROJETO DE GRADUAÇÃO SUBMETIDA AO CORPO DOCENTE DO CURSO
DE ENGENHARIA DE MATERIAIS DA ESCOLA POLITÉCNICA DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO COMO PARTE DOS
REQUISITOS NECESSÁRIOS PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE
ENGENHEIRO DE MATERIAIS”

Examinada por:

Prof. Glória de Almeida Soares, D.Sc.

Prof. Rossana Mara da Silva Moreira Thiré, D.Sc.

Renata Nunes Oliveira, M.Sc.

RIO DE JANEIRO, RJ – BRASIL

AGOSTO de 2012

Rodrigues, Natália Ornellas Lobo

Estudo da Liberação Controlada de Fármacos por Hidrogel de Pva/Atapulgita/ Natália Ornellas Lobo Rodrigues. – Rio de Janeiro: UFRJ/ Escola Politécnica, 2012.

X , 41 p.: il.; 29,7 cm

Orientador: Glória de Almeida Soares

Co-orientador: Renata Nunes Oliveira

Projeto de Graduação – UFRJ/ Escola Politécnica/ Curso de Engenharia de Materiais, 2012.

Referência Bibliográficas: p. 38 - 42

1.Estudo da Liberação Controlada. 2.PVA. 3.Atapulgita. 4.Teofilina. 5. Hidrogéis. I. Soares, Glória de Almeida. II. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Escola Politécnica, Curso de Engenharia de Materiais. III. Título

*À minha família,
aos guias encarnados
que chamamos de amigos
e aos desencarnados.*

AGRADECIMENTOS

À minha mãe e ao meu pai pelo amor, carinho, dedicação e esforço demonstrados ao longo dessa vida para que eu concluísse essa etapa da caminhada. Os bons exemplos que eles sempre me deram me fazem querer ser uma pessoa melhor a cada dia.

Às minhas irmãs e à minha avó pela paciência e carinho.

Aos amigos desse plano que me ajudam, me divertem e se mantêm junto comigo em todos os momentos.

Aos irmãos e guias espirituais que não me fazem esquecer o motivo da caminhada.

À professora Glória Soares e Renata Nunes pelos ensinamentos, pela oportunidade de realizar este trabalho e pela confiança que tiveram em mim.

À todos do laboratório de biomateriais.

Resumo do Projeto de Graduação apresentado à Escola Politécnica/ UFRJ como parte dos requisitos necessários para obtenção do grau de Engenheiro de Materiais.

Estudo da Liberação Controlada de Fármacos por Hidrogel de PVA/Atapulgita

Natália Ornellas Lobo Rodrigues

Agosto/2012

Orientador: Glória de Almeida Soares

Curso: Engenharia de Materiais

O desenvolvimento de novos materiais, mais eficientes e baratos, vem sendo o foco de diversos estudos. Com os biomateriais não seria diferente. Hidrogéis que contenham fármaco podem ser potenciais materiais aplicados à liberação controlada de drogas. Os filmes para liberação controlada que apresentassem comportamento próximo ao ideal seriam colocados no tecido subcutâneo e, ao intumescerem, o fármaco seria liberado, dentro da faixa terapêutica durante o tempo de tratamento. Neste trabalho foram feitos filmes de poli(álcool vinílico) ou PVA, de PVA/Atapulgita e de PVA/Atapulgita/Teofilina com o intuito de estudar o efeito da carga inorgânica no comportamento dos géis e a capacidade do material em permitir a liberação controlada da teofilina. Ao longo do trabalho foram feitos ensaios de Difração de Raios-X (DRX), Espectroscopia na Região do Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR), grau de intumescimento dos filmes (GIE), Espectroscopia na Faixa do Ultravioleta/Visível (US-VIS) e análise térmica dinâmico-mecânica (DMA). Os resultados demonstram que os filmes compósitos com a droga apresentam as melhores propriedades dentre os filmes estudados, tais como alta resistência mecânica e grau de intumescimento adequado, embora a liberação controlada deva ser melhor estudada.

Palavras-chave: Liberação controlada, hidrogel compósito, pva, atapulgita, teofilina.

Abstract of Undergraduate Project presented to POLI/UFRJ as a partial fulfillment of the requirements for the degree of Engineer.

Study of Controlled Release of Drugs by Hydrogel PVA/Attapulgit

Natália Ornellas Lobo Rodrigues

August/2012

Advisor: Glória de Almeida Soares

Course: Materials Engineering

The development of new materials, more efficient and cheaper, has been the focus of several studies. Biomaterials research would be no different. Hydrogels containing drugs may be potential materials applied as drug delivery systems (DDS). The DDS films, close to ideal performance, would be placed subcutaneously and, since the films have swelling capability, the drug would be released within the therapeutic range during the time of treatment. In this work, films of poly (vinyl alcohol) or PVA, of PVA/Attapulgit and of PVA/Attapulgit /Theophylline were produced in order to study the effect of inorganic filler in the behavior of the gels; and the ability of the material to allow the controlled release of theophylline. The microstructural analysis were performed using X-ray diffraction (XRD) and Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR); swelling tests used PBS and the drug release study was made using UV-VIS spectrometry; the mechanical behavior was analyzed by Dynamic Mechanical Analysis (DMA). The results showed that composite films had the high mechanical strength and the appropriate degree of swelling, although the drug delivery system must be better investigated.

Keywords: Controlled release, hydrogel composite, pva, attapulgit, theophylline.

Sumário

Lista de Figuras	ix
Lista de Tabelas	x
1. Introdução	1
2. Revisão Bibliográfica.....	2
2.1- Sistema de Liberação controlada.....	2
2.2 – Hidrogéis.....	4
2.3 - Hidrogel Compósito.....	12
2.4 -Argilas e Argilominerais.....	13
2.5 Atapulgita.....	16
2.6 – Teofilina	19
3- Materiais e Métodos	22
3.1 – Intumescimento.....	23
3.2 – Análise em UV-VIS.....	24
3.3 – FTIR	24
3.4 – DMA	25
4. -Resultados.....	26
4.1 – DRX.....	26
4.2 – Cálculo do tamanho do cristalito.....	28
4.3 – Grau de Intumescimento no Equilíbrio.....	29
4.4 – UV-VIS.....	30
4.5 – FTIR.....	31
4.6 – DMA.....	34
5. Conclusão.....	37
6. – Referências Bibliográficas.....	38

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 – Variação na concentração do fármaco com o tempo
- Figura 2 - Polimerização do acetato de vinila e hidrólise do poli(vinil)acetato
- Figura 3 - Hidrogel físico e químico
- Figura 4 - Grupo tetraédrico e lâmina tetraédrica
- Figura 5 – Grupo octaédrico e lâmina octaédrica
- Figura 6 – MEV da Atapulgita
- Figura 7 – MEV da Atapulgita de Guadalupe-PI
- Figura 8 – Fórmula estrutural da Xantina e Teofilina
- Figura 9 – Difratoograma da atapulgita como recebida
- Figura 10 – Difratoograma argila após sedimentação e tratamento ácido
- Figura 11 – Difratoograma dos três tipos de filmes
- Figura 12 – Grau de intumescimento dos géis compósitos e de PVA
- Figura 13 – Liberação teofilina
- Figura 14 – FTIR PVA
- Figura 15 – FTIR PVA e Atapulgita
- Figura 16 – FTIR amostra de PVA, Atapulgita e Teofilina
- Figura 17 – Gráfico DMA para PVA
- Figura 18 – Gráfico DMA para PVA/Atapulgita
- Figura 19 – Gráfico DMA para PVA/Atapulgita/Teofilina

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Classificação dos sistemas matriciais

Tabela 2 - Valores de tamanho de cristalito

Tabela 3 – Bandas FTIR de PVA

Tabela 4 – Bandas FTIR de PVA/Atapulgita

Tabela 5 – Bandas FTIR de PVA/Atapulgita/Teofilina

Tabela 6 - Valores DMA para as amostras.

1. Introdução

O desenvolvimento de novos materiais na área da saúde vem sendo motivação para diversos estudos. Os chamados biomateriais devem ser biocompatíveis, atóxicos e proporcionar uma melhora na qualidade de vida do paciente. Novos biomateriais para curativos e liberação controlada, por exemplo, vem sendo desenvolvidos.

Hidrogéis são redes tridimensionais de polímeros hidrofílicos que, em contato com água, intumescem mantendo sua integridade estrutural. Hidrogéis são adequados como materiais para liberação controlada, uma vez que ao intumescer, poderiam liberar o fármaco; dentre outros mecanismos de liberação possíveis. Ao adicionar uma carga inorgânica ao hidrogel, como argila, por exemplo, obtêm-se um hidrogel compósito que seria mais resistente sem perder elasticidade. A argila além de atuar como reforço mecânico tem capacidade de adsorção. Esse trabalho propõe o desenvolvimento de hidrogel compósito para a liberação controlada do fármaco.

Filmes de poli(álcool) vinílico (PVA) e hidrogéis compósitos de PVA/Atapulgita e PVA/Atapulgita/Teofilina foram produzidos objetivando o estudo da liberação controlada da teofilina. O fármaco escolhido foi a teofilina, um antiasmático, de baixo custo, sendo viável para o sistema público de saúde. Ensaio de grau de intumescimento dos filmes, DRX, FTIR e espectroscopia UV-VIS foram realizados para que a eficiência dos filmes pudesse ser analisada. Observou-se que todas as amostras intumesceram, que a argila não foi reforço efetivo e que a teofilina foi liberada em 1 dia.

2. Revisão Bibliográfica

2.1. Sistema de Liberação Controlada (“Drug Delivery System”)

O estudo sobre sistemas de liberação controlada está em constante crescimento, pois visa melhorar e prolongar o controle da administração de fármacos. Segundo Azevedo (AZEVEDO, 2002) quando este sistema de liberação controlada é comparado a outros sistemas de dosagem convencional, algumas vantagens são encontradas.

Sistemas de administração convencionais, como spray, injeção e pílulas, apresentam um aumento na concentração do fármaco, logo após a administração do mesmo, atingem um pico máximo de dosagem no sangue e depois declinam, conforme o tempo de ação do medicamento. Com a liberação controlada tem-se uma constância na liberação durante quase todo o tempo de ação do fármaco, o qual é administrado em dose terapêutica durante a maior faixa de tempo. (LYRA, 2007). Dentre as vantagens do sistema de liberação controlada, tem-se:

- Diminuição da toxicidade e maior tempo de permanência da droga na circulação sanguínea;
- Diminuição dos efeitos colaterais devido ao maior nível de precisão e localização do fármaco no organismo;
- Liberação progressiva e controlada do fármaco, a partir da degradação da matriz, aumentando assim a eficácia terapêutica;
- Administração segura com ausência de reações inflamatórias locais e um menor número de doses;
- Substâncias hidrofílicas e lipofílicas podem ser incorporadas.

Liberação de doses que não atinjam níveis de toxicidade do princípio ativo muitas vezes são requeridas, o que se torna possível com a liberação controlada. Abaixo a Figura 1 compara os dois métodos de liberação, o convencional e o de liberação controlada (AZEVEDO, 2002), mostrando que o último mantém a concentração do medicamento no sangue na faixa segura, tornando-se menos agressivo que o tratamento convencional.

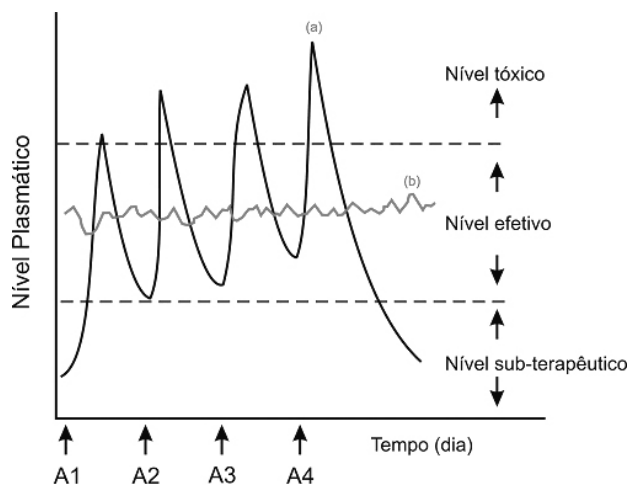


Figura 1. Variação na concentração do fármaco com o tempo. (a) método convencional de multidosagem e (b) sistema de liberação controlada. Letra A se refere à administração do fármaco. Retirado de (LYRA, 2007).

Todo fármaco possui uma faixa de ação terapêutica, acima do qual se torna tóxico e abaixo, ineficaz, sendo assim os níveis plasmáticos são dependentes das dosagens administradas. Esse fato se torna mais crítico se a dose efetiva estiver mais próxima à dosagem tóxica (LYRA, 2007).

Desvantagens encontradas nesse sistema de liberação são: somente utilizam-se fármacos que possuem baixo tempo de meia-vida com dificuldade de absorção no trato gastrointestinal; impossibilidade de interromper de imediato o efeito terapêutico em caso de intolerância ou intoxicação do paciente; risco de acumulação do fármaco no organismo, com baixa velocidade de eliminação, etc (LYRA, 2007).

O sistema de liberação controlada necessita de uma barreira química ou física para que a liberação do fármaco seja proporcionada de forma lenta. Diversas técnicas têm sido estudadas de forma a obter uma barreira eficaz para a liberação controlada do fármaco: utilização de revestimentos; manter o fármaco retido numa matriz polimérica ou compósita; microencapsulação são algumas dessas técnicas (LYRA, 2007).

A velocidade e o local de liberação do fármaco no organismo são de grande importância nesse sistema, sendo lipossomas, micelas, emulsões e sistemas poliméricos

algumas das técnicas usadas que têm demonstrado serem promissoras para a liberação controlada de fármacos (LYRA, 2007; AZEVEDO, 2002).

A utilização de sistemas matriciais constituídos por diversos tipos de polímeros é uma das técnicas de liberação controlada mais utilizadas devido às suas vantagens, tais como, versatilidade; eficácia; baixo custo; produção que utiliza equipamentos e técnicas convencionais (LYRA, 2007).

Nos sistemas matriciais o fármaco pode estar homogeneamente disperso na matriz polimérica, adsorvido em sua superfície ou dentro de um reservatório. A liberação do fármaco envolve processos físicos e químicos, tais como: penetração de água na matriz, difusão do fármaco pelos poros da matriz, degradação do polímero ou por combinação dos últimos dois mecanismos (LYRA, 2007).

Tabela 1. Classificação dos sistemas matriciais. Adaptado de (LYRA, 2007).

TIPO	AÇÃO
Matrizes minerais	Fármaco retido no reservatório
Matrizes hidrofílicas	Intumescimento limitado, liberação controlada pelo intumescimento
Matrizes inertes	Liberação controlada por difusão
Matrizes lipídicas	Liberação por difusão
Matrizes biodegradáveis não lipídicas	Bio-erosão

2.2. Hidrogéis

Hidrogéis são redes tridimensionais de polímeros totalmente ou parcialmente hidrofílicos que incham quando em contato com água mantendo sua integridade estrutural durante todo o tempo de aplicação. Absorvem de 10-20% até milhares de vezes seu peso seco quando em água, e devido à presença de reticulações, são insolúveis, pois estas garantem a integridade física do hidrogel (HOFFMAN, Hydrogels for biomedical applications, 2002).

Esses géis podem ser classificados de acordo com: a natureza da reticulação (químicos ou físicos); natureza da rede (homopolímero, copolímero, blenda); presença de poros; fonte (naturais ou sintéticos) (OLIVEIRA N. R., 2010).

Devido ao seu caráter hidrofílico e biocompatibilidade, hidrogéis têm demonstrado ser de grande interesse na área de biomateriais (HOFFMAN, Hydrogels for biomedical applications, 2002). A grande quantidade de água presente nos hidrogéis facilita a transmissão de vapor de água e oxigênio embora também permita a doação de moléculas de água ao corpo (VERNON, 2000).

Eles foram os primeiros biomateriais projetados para uso no corpo humano. Em 1960 iniciou-se a pesquisa moderna com hidrogéis com a síntese de géis de poli (hidroxietil metacrilato – PHEMA) por Wichterl e Lim (LÍM, 1985). Segundo Kokabi (KOKABI M. M., 2007), em 1989, Rosiak implementou o uso dos hidrogéis como material básico para a fabricação de curativos.

As aplicações dos hidrogéis na ciência e tecnologia são diversas, tais como: encapsulamento de microeletrônicos, visando o uso como sensores; liberação controlada de agente bioativos (fármacos, proteínas e células); membranas bioseparadoras; removedores de íons pesados (HOFFMAN, Intelligent Polymers in Medicine and Biotechnology, 1995)

Hidrogéis são indicados como curativos de feridas superficiais e profundas, tais como: úlceras de pressão, úlceras nas pernas, feridas cirúrgicas, queimaduras de espessura parcial e lacerações. Pacientes que precisam de desbridamento e não toleram desbridamento cirúrgico, que pode requerer anestesia geral, podem ser tratados com hidrogéis (JONES, 2005).

Existem alguns curativos de hidrogel sendo comercializados com os seguintes nomes: Vigilon, Ivalon, Aqua gel, Kik gel, etc (KOKABI M. M., 2007).

Para uso em liberação controlada de fármacos, hidrogéis são geralmente feitos na forma de filmes finos (JONES, 2005).

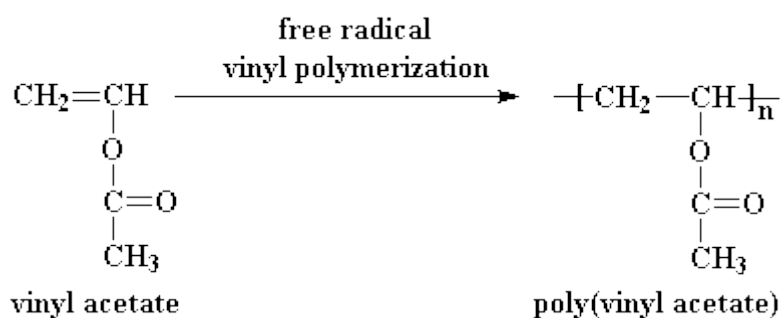
Na década de 1980 o trabalho de Yannas (YANNAS, 1989) incorporou polímeros naturais como colágeno e cartilagem de tubarão em hidrogéis para recobrir queimaduras e o trabalho de Lim e Sun (LÍM, 1985) publicado na mesma década obteve sucesso no encapsulamento celular de microcápsulas de alginato de cálcio. Os dois tipos de hidrogéis, baseados em polímeros naturais ou sintéticos, continuam sendo interessantes para a encapsulação de células e mais recentemente alguns hidrogéis têm

sido utilizados no campo de engenharia de tecidos como matriz para reparar e regenerar uma variedade de tecidos (HOFFMAN, Hydrogels for biomedical applications, 2002).

Dentre os varios polímeros utilizados como materias-primas para hidrogéis, o poli(álcool vinílico) pode ser considerado um bom candidato. O poli(álcool vinílico) ou PVA foi obtido pela primeira vez em 1924, por Herrman e Haehnel, pela hidrólise do poli(acetato de vinila), que é a forma de obtenção comercial que tem sido utilizada (ARANHA, 2001).

São duas as etapas que dividem a produção do PVA. A primeira etapa consiste na polimerização por adição (radicais livres) dos monômeros de acetato de vinila. Na segunda etapa ocorre a hidrólise do poli(vinil acetato)/PVAc, resultando no poli(álcool vinílico)/PVA. Abaixo nós detalhamos as etapas (OLIVEIRA N. R., 2010).

1º etapa: polimerização do acetato de vinila



2º etapa: hidrólise do poli(vinil acetato)

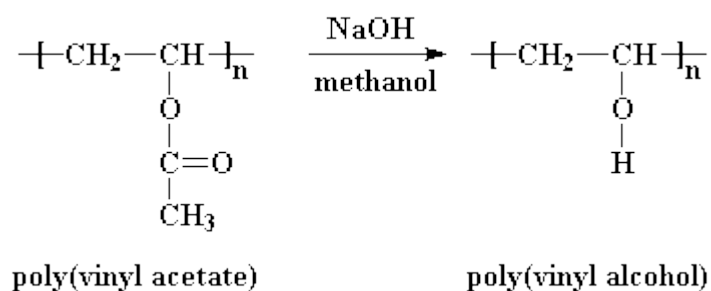


Figura 2. 1º etapa: polimerização do acetato de vinila e 2º etapa: hidrólise do poli(vinil)acetato. Retirado de (Departamento de Ciencia de Polímeros - Universidad del Sur de Mississippi, 1996).

O PVA é um polímero semicristalino, hidrofílico, constituído pela repetição dos meros (CH_2CHOH). Um polímero semicristalino quando fisicamente reticulado forma cristalitos, que ancoram as cadeias da parte amorfa e se tornam os pontos de reticulação, deixando o material insolúvel em água (C.M. Hassan, 2000). A cadeia do PVA pode ser linear ou ramificada, sendo majoritariamente linear e a disposição dos grupos OH pode ser de forma atática, sindiotático ou isotática. Suas propriedades dependem do grau de polimerização e de hidrólise. O grau de hidrólise afeta as propriedades químicas, a capacidade de cristalização e a solubilidade.

O PVA é um copolímero de PVA/PVAc, porque a reação nunca é completada e o polímero final apresenta algum grau de hidrólise (quantidade de grupos acetato remanescentes após reação de obtenção do PVA). O PVA é utilizado principalmente em solução, sendo solúvel em solventes hidrofílicos e altamente polares. Sendo assim a água se torna seu melhor solvente e sua solubilidade neste meio depende do grau de hidrólise, do grau de polimerização e da temperatura da solução (ARANHA, 2001).

O PVA quando totalmente hidrolisado não será solúvel em água porque o grande número de hidroxilas leva à formação de ligações de hidrogênio fortes entre os grupos hidroxilas intra e inter – moleculares. No PVA parcialmente hidrolisado os grupos acetatos, que são essencialmente hidrófobos, enfraquecem as ligações intra e inter-moleculares dos grupos hidroxilas vizinhos, conferindo um aumento na solubilidade em água. (ARANHA, 2001).

No PVA 100% hidrolisado sua solubilização em água requer temperaturas elevadas devido à alta energia associada à dissolução da fase cristalina. A temperatura afeta a solubilidade porque quebra as ligações de hidrogênio intra e inter-moleculares. Com o aumento da temperatura, as ligações de hidrogênio são mais facilmente rompidas levando a diminuição das forças intra e inter-moleculares, aumentando assim a solubilidade (ARANHA, 2001).

Devido as suas excelentes propriedades, o PVA é utilizado em diversas aplicações industriais, o que levou a uma variedade de produtos comerciais. Esses produtos são classificados quanto ao grau de hidrólise (parcialmente hidrolisados e completamente hidrolisados) e quanto ao grau de polimerização (baixa, média e alta viscosidade). Sua resistência a passagem de oxigênio é superior a qualquer outro polímero conhecido, é um excelente adesivo para certas substâncias e apresenta

características mecânicas adequadas à varias aplicações. Esse polímero é aplicado em processamento de papel e fibras, como estabilizante de emulsão e como matéria-prima para filmes (ARANHA, 2001).

As principais características do PVA para uso como biomateriais são sua biocompatibilidade e biodegradabilidade e ele está bem estabelecido nessa área. Hidrogéis de PVA são esterilizáveis, biocompatíveis, macios, com alta capacidade de absorção de água, intumescem em água e em fluidos biológicos, apresentam características elástica e borrachosa e são capazes de simular tecidos orgânicos. Algumas aplicações desse polímero em saúde são: substituto de cartilagem, lentes de contato, liberação controlada, etc (C.M. Hassan, 2000).

O hidrogel de PVA vem sendo reconhecido como material substituto da cartilagem articular artificial, devido à: hidrofilicidade, estrutura microporosa, elasticidade, propriedades mecânicas de absorção de fluido corpóreo, propriedades próximas aquelas da cartilagem articular natural. Essas propriedades são mais próximas ao tecido da cartilagem do corpo humano do que aquelas de outros materiais artificiais (DE-KUN ZHANG, 2009).

Hidrogéis de PVA são utilizados para lentes de contato, revestimento para o coração artificial e na liberação controlada de fármacos. Outras aplicações potenciais desse hidrogel consistem em substituição de tecidos moles, cateteres, pele artificial e membranas de hemodiálise (C.M. Hassan, 2000).

O preparo do hidrogel de PVA pela técnica de criogelificação (“freezing and thawing”) demonstra bastante potencial para aplicações biomédicas e de liberação controlada, pelo fato de certas propriedades obterem melhores resultados através desse método do que aquelas obtidas pela reticulação química. É válido ressaltar as propriedades mecânicas e de intumescimento decorrentes da reticulação física, bem como a ausência de toxicidade (HASSAN, 2000).

Alguns problemas que têm sido associados a reticulação física do hidrogel de PVA são: dissolução das cadeias de PVA e cristalização secundária. Esses problemas podem alterar de forma significativa o comportamento do gel em tempos longos e devem ser abordados quando se considera a utilização do material para aplicações de longo prazo (PEPPAS C. M., 2000).

É válido ressaltar, ao analisar o comportamento de intumescimento de hidrogéis em meio aquoso, o estudo de Peppas e Scott (PEPPAS & SCOTT, 1992) sobre a cristalinidade natural do gel de PVA preparado pela técnica de criogelificação durante o intumescimento. Eles observaram um decréscimo inicial no grau de cristalinidade, assim como pequenos cristalitos formados em cristalização secundária. Esse estágio foi seguido por um aumento na cristalinidade por períodos de tempos mais longos, o qual foi atribuído à formação adicional de cristalitos durante o envelhecimento (PEPPAS C. M., 2000).

O mecanismo de dissolução de polímeros semicristalinos ainda não é muito bem entendido. Poucos trabalhos têm sido realizados com o intuito de caracterizar o efeito da distribuição da espessura lamelar dos cristais no comportamento em dissolução.

Amostras com os mesmos graus de cristalinidade mas com diferentes distribuições de espessura lamelar exibem diferenças significativas nas propriedades mecânicas e térmicas. Os cristais passam por consideráveis mudanças durante a dissolução do polímero, quando em contato com líquidos compatível (PEPPAS S. K., 1996). A dissolução de polímeros é importante em diversas aplicações, como por exemplo liberação controlada, reciclagem de polímeros e aplicações em embalagens, além de ser importante para se definir o método de preparo dos produtos de PVA.

Os hidrogéis tem de ser quimicamente estáveis ou podem degradar e eventualmente desintegrar e dissolver. Esses géis podem ser classificados segundo a ligação entre as moléculas do polímero que o compõem. Podem ser de dois tipos: químicos ou físicos (HOFFMAN, Hydrogels for biomedical applications, 2002; OLIVEIRA N. R., 2010).

Os géis químicos (ou permanentes), Figura 3, são aqueles que possuem ligações cruzadas covalentes, as quais podem ser geradas pela reação direta com agentes de reticulação, por conversão de polímeros hidrofóbicos para polímeros hidrofílicos, seguido da reticulação para formar uma rede; ou por irradiação (HOFFMAN, Hydrogels for biomedical applications, 2002).

Os hidrogéis físicos, Figura 3, também chamados de reversíveis, possuem as redes mantidas juntas por emaranhados moleculares ou forças secundárias incluindo atração eletrostática, ponte de hidrogênio ou forças hidrofóbicas. Se o polímero for

semicristalino, a formação de cristalitos poderia ancorar as cadeias da parte amorfa e servir como pontos de reticulação. Partindo de uma solução, formam-se cristalitos, que são características dos géis físicos, também chamados de criogéis (HOFFMAN, *Hydrogels for biomedical applications*, 2002; OLIVEIRA N. R., 2010).

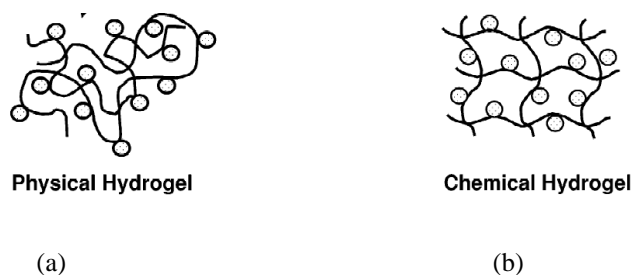


Figura 3. (a) Hidrogel físico e (b) hidrogel químico. Retirada de (HOFFMAN, *Hydrogels for biomedical applications*, 2002).

Os géis físicos não são homogêneos. Domínios completamente hidrofóbicos e agrupamentos de emaranhados moleculares podem constituir essas inhomogeneidades. As terminações de cadeia podem gerar defeitos nesses géis, como por exemplo, a diminuição do grau de cristalinidade, necessário para o ancoramento das cadeias (HOFFMAN, *Hydrogels for biomedical applications*, 2002).

A combinação de um íon multivalente com um polieletrólito gera um hidrogel ionotrópico (exemplo o alginato de cálcio), que por sua vez é um hidrogel físico. Quando se mistura polieletrólitos de cargas opostas eles precipitam ou gelificam, dependendo da concentração e pH da solução, o resultado dessa “reticulação iônica” são os chamados complexos coacervados. Hidrogéis de complexos coacervados têm se tornado atrativos como matriz para a engenharia de tecidos (HOFFMAN, *Hydrogels for biomedical applications*, 2002).

As interações físicas são reversíveis e podem ser rompidas por mudanças em certas condições, tais como: força iônica, pH, temperatura e aplicação de tensão. Existem diversos métodos para sintetizar hidrogéis físicos, entre eles: aquecer uma solução polimérica para formar gel; resfriar uma solução polimérica para formar gel; reticular um polímero em solução aquosa usando criogelificação para formar microcristais poliméricos (exemplo, PVA em solução aquosa); gelificar uma solução de

polieletrólito com íons multivalentes de carga oposta (exemplo, Na alginato + Ca^{2+}), etc (HOFFMAN, Hydrogels for biomedical applications, 2002).

Uma vez formado o gel, o estudo da água presente nos hidrogéis é importante pois pode determinar a permeação total de nutrientes no hidrogel. Quando o gel seco começa a absorver água, as primeiras moléculas de água que entram na matriz irão hidratar os grupos hidrofílicos mais polares, o que é chamado de água primária (OLIVEIRA N. R., 2010).

Quando os grupos polares são hidratados, a rede polimérica expõe o grupos hidrofóbicos (caso eles existam) os quais irão interagir com as moléculas de água formando a água secundária (ou água hidrofobicamente ligada). A água primária e água secundária são combinadas e chamadas simplesmente de “água total” (HOFFMAN, Hydrogels for biomedical applications, 2002; OLIVEIRA N. R., 2010).

Após a entrada da “água total” a rede irá sorver água adicional devido à direção da força osmótica da rede em direção à diluição infinita, porém esta nunca ocorre. O inchamento adicional é limitado pelas reticulações químicas ou físicas, levando a uma força de retração elástica da rede, que levará o hidrogel a um equilíbrio no grau de intumescimento (HOFFMAN, Hydrogels for biomedical applications, 2002).

A água adicional que é absorvida depois da “água total” é chamada “água livre” ou “volume livre” da rede e ocupa o espaço entre os canais da rede, poros ou vazios. A difusão de soluto através do hidrogel e o mecanismo de adsorção/absorção serão determinados pela quantidade de água no hidrogel, a fração volumétrica de água e a “água total” versus “volume livre” (HOFFMAN, Hydrogels for biomedical applications, 2002).

Os hidrogéis poliméricos estão bem estabelecidos, embora estudos acerca desses materiais continuem a ser desenvolvidos. Hidrogéis criogelificados apresentam resistência mecânica maior que os géis químicos de mesma composição, uma vez que a carga aplicada à esses materiais pode ser distribuída ao longo dos cristalitos. Entretanto uma forma de conseguir aumentar a resistência de géis físicos seria a adição de carga inorgânica.

2.3. Hidrogel Compósito

Alguns hidrogéis não apresentam propriedades mecânicas de resistência e elasticidade que satisfaçam as condições necessárias para atuarem em saúde, rompendo facilmente sob tensão. Para melhorar as propriedades mecânicas pode-se adicionar pequenas partículas que atuarão como reforço inorgânico (KOKABI M. M., 2007).

O hidrogel compósito pode ser obtido pela técnica de mistura das soluções dos materiais orgânico e inorgânico, seguido de criogelificação (“freezing and thawing”), pois esta confere melhores propriedades mecânicas ao filme em comparação com hidrogéis químicos, se o polímero utilizado for semicristalino. Esta técnica consiste em expor a solução de PVA e argila a ciclos de congelamento (temperaturas abaixo de 0°C) e descongelamento à temperatura ambiente. Esse procedimento resulta na formação de cristalitos que irão tornar o filme insolúvel em água (C.M. Hassan, 2000).

Existem estudos que utilizam argilas como reforço para os hidrogéis. Strawhecker e Manias (STRAWHECKER, 2000) prepararam hidrogel compósito de PVA e montmorilonita e relataram como resultado melhores propriedades mecânicas, térmicas e de transmissão de vapor de água do que aquelas do PVA puro (KOKABI M. M., 2007).

Hidrogéis compósitos, carregados com argila, combinam a elasticidade e permeabilidade dos géis com a capacidade da argila de adsorver diversas substâncias (EKICI, 2006; OLIVEIRA N. R., 2010). Alto grau de intumescimento no equilíbrio e adequado conteúdo de água no equilíbrio indicam que o gel tem boa capacidade de absorver os fluidos presentes no organismo (KOKABI M. M., 2007).

Quando a cristalização do polímero ocorre em contato com a superfície da carga inorgânica, ocorreria nucleação e crescimento epitaxial dos cristalitos do polímero junto à superfície inorgânica. Quando comparada ao polímero semicristalino não carregado haveria melhora nas propriedades mecânicas e térmicas no hidrogel compósito, pois a fase inorgânica estabilizaria a fase cristalina do polímero. A quantidade de sítios que favorecem a nucleação dos cristalitos seria maior quanto maior fosse a área superficial da carga inorgânica, porque a interação entre argila e polímero diminuiria a energia superficial necessária para a nucleação do cristal polimérico (STRAWHECKER, 2000).

Quanto maior fosse o teor de argila no hidrogel, o grau de cristalinidade seria maior, assim como a resistência e a densidade de reticulação, porém o grau de intumescimento no equilíbrio e alongação na ruptura diminuiriam. A carga inorgânica serviria como substrato para nucleação do polímero, uma vez que a rugosidade e a presença de grupamentos reativos na superfície funcionariam como sítios de nucleação. Quando o gel é tracionado as partículas/fibras da carga poderiam se orientar ao longo da direção de carregamento, alinhando-se com a aplicação da força e prevenindo ou retardando a propagação da trinca (PENG, 2006; XIANG, 2006).

Dentre as cargas inorgânicas possíveis para hidrogéis aplicados em saúde, destacam-se os argilominerais. Esses silicatos apresentam em sua composição elementos não agressivos ao corpo e servem de reforço para os géis.

2.4. Argilas e Argilominerais

Define-se como mineral um elemento ou composto químico inorgânico que é normalmente cristalino e que se formou como resultado de processos geológicos. Um mineral tem composição química e propriedades cristalográficas bem definidas. Rocha, por sua vez, defini-se como sendo um agregado de cristais de um ou mais minerais. Segundo a “*International Mineralogical Association*” - IMA o nome de um mineral deve terminar em “ita” e o de uma rocha em “ito”. (COELHO, 2007)

O uso de minerais com finalidades medicinais data da pré-história. Existem indícios de que os *Homo Erectus* e *Homo Neanderthalensis* misturavam água com diferentes tipos de lamas com a finalidade de curar feridas, acalmar irritações e como método de limpeza da pele. Isso pode ter surgido da mimetização de animais, que utilizam instintivamente esses minerais para esses fins. Nos séculos XVIII e XIX, com o desenvolvimento da cristalografia e mineralogia, obteve-se grande avanço no conhecimento desses minerais usados em farmácia e cosmética (CARRETERO, 2002).

A primeira escrita conhecida sobre o uso de “pedras” e a descrição de seus poderes curativos data dos tempos romanos, 60 aC, (Dioscorides, 1901, apud Carretero,

2002) que também trata da utilização de minerais e substâncias químicas, atualmente utilizados em farmácia.

Uma definição geral para o termo argila é a de um material natural, com textura terrosa e de baixa granulometria, que quando misturado a uma quantidade limitada de água desenvolve plasticidade (AGUIAR, 2002).

Numa definição menos genérica, argila é uma rocha que é constituída basicamente por um grupo de minerais que recebe o nome de argilominerais. Majoritariamente, argilominerais são silicatos de Al, Fe e Mg hidratados que possuem estrutura cristalina em camadas, e são chamados também de filossilicatos, constituídos por folhas contínuas de tetraedros SiO_4 , ordenados de forma hexagonal. Em sua grande maioria, os argilominerais são constituídos por partículas com dimensões geralmente abaixo de $2\mu\text{m}$. Somente consegue-se visualizar as partículas micro ou nanométricas desses cristais de argilominerais através de microscopia eletrônica de transmissão (MET), sendo alguns também observados por microscopia eletrônica de varredura (MEV). Argila e argilominerais são, portanto, termos que designam materiais encontrados na natureza (COELHO, 2007).

Camadas tetraédricas de silício e octaédricas de alumínio (que pode estar parcialmente substituído por Mg, Fe, etc) formam as estruturas cristalinas dos argilominerais. Camadas hexagonais contínuas são formadas por grupos tetraédricos ligados entre si, Figura 4. Entre as camadas tetraédricas, há camadas octaédricas, como mostrado na Figura 5. Essas camadas são chamadas, respectivamente, folhas tetraédricas e folhas octaédricas (AGUIAR, 2002).

A classificação dos diferentes tipos de argilominerais faz-se por grupos, com base nas semelhanças em composição química e estrutura cristalina. Classificam-se em dois tipos as argilas lamelares, conforme a estrutura, sendo estas: estrutura 1:1 e estrutura 2:1. A organização das lâminas tetraédricas e octaédricas formam empilhamento de camadas de várias formas, originando as estruturas. As relações 1:1 e 2:1 dizem respeito ao número de camadas de cátions em coordenação tetraédrica em relação ao número de camadas de cátions em coordenação octaédrica. Nas estruturas 1:1 estão os grupos: da caulinita, das serpentinas, dos argilominerais ferríferos. Nas estruturas 2:1 estão os grupos: da paligorsquita (atapulgita), sepiolita, das cloritas, das micas, do talco-pirofilita (COELHO, 2007; AGUIAR, 2002).

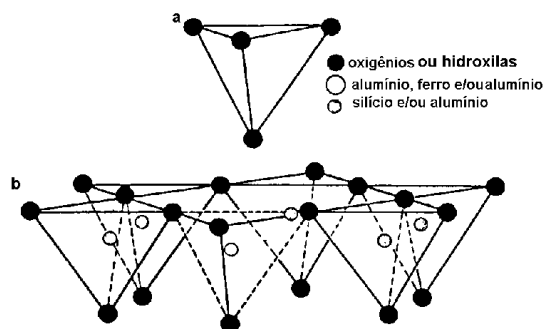


Figura 4. (a) Ilustração do grupo tetraédrico e (b) lâmina tetraédrica. Retidada de (AGUIAR, 2002)

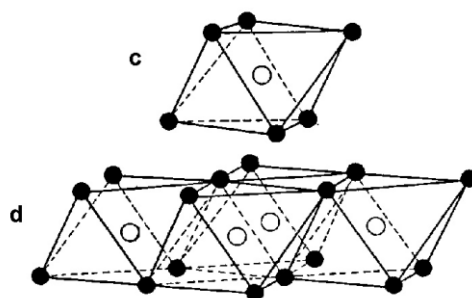


Figura 5. (c) Ilustração do grupo octaédrico e (d) lâmina octaédrica. Retirada de (AGUIAR, 2002)

Conforme a morfologia, classifica-se as argilas em: argilas lamelares e fibrosas. A atapulgita e a sepiolita são os únicos argilominerais que fazem parte do último grupo, que possuem como características o aspecto fibroso e estrutura de canais que se prolongam pela fibra. Essas argilas apresentam grande área superficial e muitos sítios de adsorção.

As propriedades tecnológicas das argilas estão diretamente relacionadas com seu tamanho coloidal (dimensões entre 1nm a 1µm), estrutura cristalina, área de superfície específica, capacidade de troca catiônica, características reológicas e habilidade de adsorção. Antes de serem introduzidas no campo farmacológico ou cosmético, as argilas eram utilizadas como abrasivos, absorventes, adsorventes, agentes anti-aglomerantes, agentes de revestimento, lubrificantes, dentre outros. Suas funções específicas em

qualquer formulação irão depender tanto das propriedades físicas, tais como: forma e tamanho da partícula, área de superfícies específica, textura e cor; como das propriedades químicas. (GALINDO, 2007; AGUIAR, 2002; CUNHA, 2011).

Os argilominerais são utilizados em produtos farmacêuticos em decorrência de suas propriedades, dentre elas: área específica, capacidade de adsorção, propriedades reológicas, inércia química e toxicidade baixa ou nula, o que exime o usuário de riscos ao utilizar o produto. As argilas podem ser aplicadas em fármacos cuja via de utilização seja oral ou tópica. Exemplos de aplicações via oral são: protetores gastrointestinais, laxantes, antidiarréicos. Usos tópicos consistem em protetores dermatológicos e cosméticos. Também podem ser usados em excipientes, que são *“substâncias utilizadas a fim de melhorar suas características como sabor, cheiro e cor, ou de suas propriedades físico-químicas, tais como viscosidade; facilitar a formulação e preparação de produtos farmacêuticos e promover a desintegração da formulação farmacêutica quando é administrada por via oral na forma de comprimidos, cápsulas, etc”* (CARRETERO, 2002).

Os argilominerais são materiais versáteis porque em sua estrutura podem ocorrer substituições isomórficas. Esses materiais estão presentes em aplicações simples, com tijolos para construção civil e também em aplicações de ponta, como remoção de contaminantes no intestino (OLIVEIRA N. R., 2010). Modificações estruturais e químicas, misturas e dispersões aumentaram o grau de pureza e qualidade das argilas e viabilizaram a sua utilização em materiais sofisticados, inclusive como reforço em hidrogéis para aplicação como biomaterial.

2.5. Atapulgita

O nome Atapulgita foi aplicado em 1935 por J. De Lapparent para um argilomineral que este encontrou Attapulgus, Geórgia (EUA) e Mormoiron, França (BRADLEY, 1940).

A atapulgita possui uma morfologia alongada, com canais abertos sendo um silicato complexo de magnésio (LUZ & ALMEIDA, 2005). Possui hábito fibroso, sendo

um filossilicato 2:1 (OLIVEIRA C. H., 2004). Ela pertence ao grupo dos paligorskita-sepiolita e sua célula unitária possui a fórmula: $Mg_{10}Si_{16}O_4(OH)_4 \cdot (OH_2)_8 \cdot 8H_2O$ (COELHO, 2007).

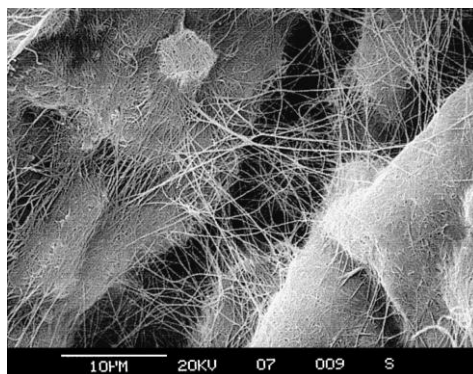


Figura 6. Imagem da atapulgita mostrando a forma das partículas alongadas, por microscópio eletrônico de varredura. Retirada de (MURRAY, 2000).

Atapulgita, Figura 6, é utilizada em diversos setores industriais devido a suas propriedades físico-químicas (alta superfície específica, capacidade de adsorção e dessorção, presença de microporos, granulometria fina, etc) mais adequadas quando comparada a outras argilas industriais, tais como: bentonita e caulinita. Pode ser usada como fluido de perfuração, absorventes de óleos e graxas, absorventes de dejetos de animais domésticos (*pet litter*) e purificação de águas domésticas (LUZ & ALMEIDA, 2005). A atapulgita tem sido recentemente estudada como carga inorgânica de hidrogéis (OLIVEIRA N. R., 2010).

Os EUA se destacam como grande produtor de atapulgita, principalmente nos estados da Flórida e Geórgia (LUZ & ALMEIDA, 2005). No ano de 1982 no município de Nova Guadalupe - PI, foi descoberto, de maneira acidental, um depósito de atapulgita, distribuído por uma área de cerca de 700 km² com boas possibilidades de valor comercial. Foi após a abertura de poços para a captação de água que foi descoberta a argila na região (LUZ A. B., 1988). Pesquisas utilizando a atapulgita tem sido realizadas no Brasil desde então, visando sua utilização como fluido de perfuração para poços de petróleo, como materiais para descoramento de óleos vegetais e mesmo como fármacos intestinais (OLIVEIRA N. R., 2010). Seu relativo baixo custo, e por se

tratar de um produto nacional, essa argila se torna interessante para diversas aplicações no desenvolvimento de diversos materiais, incluindo materiais para a saúde.

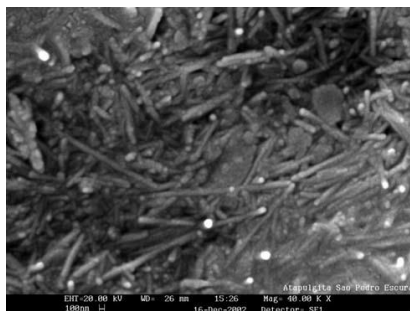


Figura 7. Imagem de amostra de atapulgita de Guadalupe-PI (S. Pedro Escura), por microscópio eletrônico de varredura. Retirada de (LUZ & ALMEIDA, 2005).

As impurezas agregadas na atapulgita devem ser removidas para diminuir os riscos de contaminação quando aplicadas no organismo. Algumas impurezas presentes na atapulgita podem estar, não agregadas, mas preenchendo seus canais. As principais impurezas agregadas à essa argila são dolomita e quartzo. A sedimentação remove o quartzo, enquanto que as impurezas nos canais, bem como a dolomita, podem ser eliminadas por tratamento químico, através de ativação ácida (OLIVEIRA N. R., 2010).

A área superficial da atapulgita, quando seus canais estão preenchidos por impurezas, apresenta-se entre 70-150m²/g, porém quando esta é ativada a área superficial apresenta-se entre 120-210m²/g (AUGSBURGER, 1988). Eliminado as impurezas dos canais a capacidade de adsorção é aumentada (GALAN, 1996).

“ SUÁREZ BARRIOS *et al.* (1995) em seu estudo obteve resultado mais favorável para a atapulgita tratada em 5M HCl, obtendo manutenção da estrutura cristalina da argila e ganho na área superficial (280m²/g). O tratamento consistiu em, após realizar decantação, tratar a fração de argila obtida em soluções ácidas variando a concentração entre 1M a 7M de HCl durante 1h a temperatura ambiente” (OLIVEIRA N. R., 2010).

“No estudo de NETO et al. (1993) o resultado mais favorável foi obtido para argilas tratadas a 7M HCl por 7h, não havendo alterações estruturais, mas obtendo áreas superficiais acima de 200m²/g. O estudo utilizou atapulgita de diferentes locais de Guadalupe-PI e a ativação ácida foi feita em soluções entre 1M e 7M HCl, a 70°C, por diferentes intervalos de tempo (30 min à 7h)” (OLIVEIRA N. R., 2010).

Por apresentar área de superfície relativamente alta, dentre outras características, a atapulgita tem excelente potencial para ser usada como carga inorgânica nos hidrogéis de PVA. A argila nesses géis atuaria como substrato para a formação dos cristalitos, aumentando a resistência mecânica sem alterar substancialmente a plasticidade do polímero.

Os hidrogéis de PVA-atapulgita seriam géis com adequada resistência mecânica e com potencial capacidade de intumescimento. Géis com essas características poderiam ser carregados com fármacos para liberação controlada.

2.6. Teofilina

A Teofilina é uma metilxantina, estrutura similar a cafeína, sendo usada no tratamento de asma (antiasmático). Possui a seguinte composição química: 1,3-dimetil-3,7-di-hidro-1H-purina-2,6-diona ou 1,3-dimetilxantina, Figura 3 (ZARONI, 2006). Foi sintetizada pela primeira vez em 1900 e em 1930 sua ação broncodilatadora foi demonstrada em vias aéreas de porcos e em pacientes asmáticos (FILHO, 1997-2012).

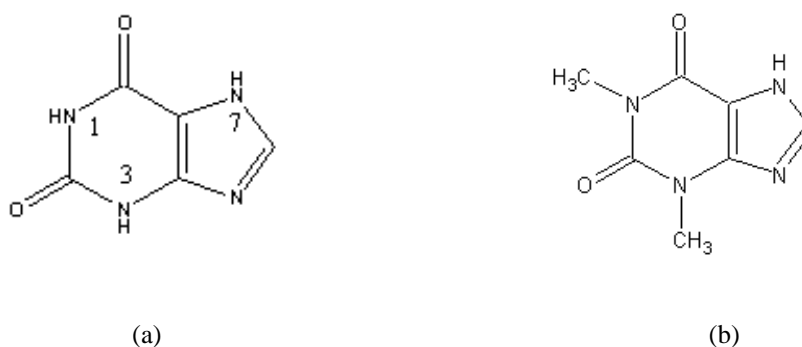


Figura 8. Fórmula estrutural da (a) xantina e (b) teofilina. Retirada de (ZARONI, 2006).

O uso deste fármaco em hidrogéis para liberação controlada vem sendo estudado e, por ser de baixo custo poderia se tornar uma alternativa no tratamento de doenças relativas às vias aéreas.

Segundo o *National Institute of Health* (NIH) asma é uma doença dos pulmões que possui como características: obstrução das vias aéreas (sendo reversível em alguns pacientes), inflamação das mesmas e resposta das vias aéreas aumentadas por uma série de estímulos. Segundo Shaheen (SHAHEEN & YAMAURA, 2002) na maior parte dos países desenvolvidos, o número de pacientes asmáticos cresce diariamente, tornando a asma um problema crucial para o setor de saúde tratar e controlar adequadamente (SHAHEEN & YAMAURA, 2002)

Dentre as xantinas a teofilina é a mais eficaz, aliviando a obstrução das vias aéreas na asma aguda e diminuindo a intensidade dos sintomas da asma crônica (KATZUNG, 1998). Alguns trabalhos têm demonstrado que a teofilina além de ser broncodilatadora atua também como antiinflamatório, o que proporciona aumento na sua eficácia, uma vez que a asma brônquica é uma doença inflamatória (SILVA P. , 2002)

As metilxantinas são distribuídas por todo o corpo. Em concentrações terapêuticas, a ligação da teofilina às proteínas do plasma é em média de 60%, sendo diminuída para 40% em pacientes neonatos e adultos com cirrose hepática. Por metabolismo hepático ocorre primeiramente a eliminação das metilxantinas e menos de 15% da teofilina administrada é recuperada inalterada na urina do paciente (KATZUNG, 1998).

Para efeito terapêutico a teofilina deve estar na concentração plasmática entre 5-10 µg/ml, para concentrações acima de 15 µg/ml efeitos tóxicos, anorexia, náuseas, vômitos, desconforto abdominal, cefaléia e ansiedade começam a aparecer. Níveis mais elevados (acima de 40 µg/ml) são mais perigosos, podendo causar convulsões e arritmias (KATZUNG, 1998; SILVA P. , 2002; SHAHEEN & YAMAURA, 2002).

Algumas das propriedades físico-químicas da teofilina são: é um pó cristalino branco, inodoro e pouco solúvel em água fria, porém solúvel em água quente, seu ponto de fusão está situado entre 270-274°C, seu peso molecular é de 180,17 e sua fórmula molecular é C₇H₈N₄O₂ (ZARONI, 2006).

No estudo de Shaheen e Yamaura (SHAHEEN & YAMAURA, 2002) teofilina foi carregada em hidrogel de PVA/NaCl/HO por um ciclo de gelificação a -20°C. O hidrogel foi preparado por inclusão de NaCl e também pelo processo de criogelificação, contendo 7% de PVA, 3% de teofilina e 11% de NaCl. Nesse estudo os 3% de teofilina foram carregados de forma satisfatória (SHAHEEN & YAMAURA, 2002).

O presente trabalho tem por finalidade estudar hidrogéis compósitos de PVA reforçados com argila atapulgita para liberação controlada de fármacos. O fármaco escolhido foi a teofilina, por ser um fármaco antiasmático adequado para liberação controlada e por seu baixo custo.

3. Materiais e Métodos

O preparo dos hidrogéis PVA, PVA/Atapulgita e PVA/Atapulgita/Teofilina, seguiu a mesma rota, diferenciando somente no filme contendo teofilina, a qual foi adicionada em uma última etapa.

Para a produção do hidrogel de PVA, a dissolução do polímero foi realizada ao adicionar 10g do polímero em 100ml de água destilada em um balão. O sistema foi colocado em agitação por 4h à temperatura de aproximadamente 90°C. Decorrido este tempo, a agitação foi mantida até que a temperatura estivesse próxima à temperatura ambiente (25°C) e vinte gotas de antifúngico ciclopirox oxalamina foram adicionadas.

O líquido obtido foi vertido em placas de petri para a produção dos filmes de PVA e colocados em baixa temperatura (-18°C) por 18h. Criogelificação foi então feita nos filmes: eles foram descongelados à temperatura ambiente por 30min e congelados à -18°C por 1h. Foram 5 ciclos ao todo no processo. Terminados os ciclos os filmes foram secos em estufa de 37°C por 24h.

Para os filmes compósitos, utilizou-se argila proveniente de Guadalupe- PI. A análise microestrutural foi realizada via DRX (difratômetro SHIMADZU vertical configuração theta-2theta, modelo XRD 6000, geometria Bragg-Brentano, com raio goniométrico de 185 mm. O alvo utilizado foi de cobre (Radiação $CuK\alpha$) 30kV/30mA). Havia a presença de dolomita e quartzo. A argila a ser utilizada nos géis deveria estar livre de impurezas e para a retirada do quartzo foi feita sedimentação, baseada na diferença entre a velocidade de decantação da atapulgita e do quartzo.

Um béquer de 50ml com válvula de saída na parte inferior foi usado para a sedimentação. Dispersão aquosa 1:10 argila/água era agitada e então, uma vez ocorresse acúmulo de material no fundo do béquer a solução água e atapulgita era filtrada (com o auxílio de bomba de vácuo e utilizando papel de filtro de abertura 3 μ m) e então seca em estufa de 37°C.

Tratamento de ativação ácida com 1M de H₂SO₄ foi feito para eliminar a dolomita presente. Imergiu-se 1g de atapulgita pós-filtragem em 100ml de solução ácida

sob agitação magnética por 20 minutos. Em seguida a dispersão foi filtrada e lavada de forma a obter pH igual ao da água destilada e então foi seca em estufa de 37°C por 24h.

Para a preparação do hidrogel PVA/Atapulgitina, 0,1g da argila foi colocada em um béquer com 50ml de água destilada. O sistema foi agitado em agitador magnético por 10 minutos para homogeneização. A solução foi então misturada a 50ml de água destilada e 10g de PVA. O aquecimento do sistema, o tempo de dissolução do PVA, em suma os procedimentos de dissolução e aqueles posteriores, foram iguais àqueles feitos para a produção do hidrogel de PVA puro.

Nos filmes de PVA/Atapulgitina/Teofilina 0,1g do fármaco foi previamente dissolvido em 50ml de água destilada sob agitação magnética e temperatura de aproximadamente 80°C e então misturado a 50ml de água destilada contendo PVA e Atapulgitina. Repetindo os procedimentos (anteriormente citados) aos mencionados para produção dos hidrogéis, obteve-se o hidrogel compósito com o fármaco.

3.1. Intumescimento

Foi feito ensaio de intumescimento utilizando solução tampão salina (PBS). Para o ensaio os filmes foram cortados, normalizou-se a massa e, seis amostras de aproximadamente 0,5 x 0,5 cm² de cada composição dos filmes, foram imersas em PBS e retiradas em intervalos de tempo determinados (15min, 30min, 60min, 120min e 1440 min) para pesagem. O PBS acumulado na superfície foi retirado com auxílio de papel de filtro antes da pesagem.

A partir dos resultados obtidos, o grau de intumescimento no equilíbrio (GIE) foi calculado segundo a fórmula (KOKABI M. M., 2007):

$$GIE(\%) = [(M1^* - M1)/M1] .100$$

M1* é a massa da amostra intumescida no equilíbrio e M1 é a massa da amostra seca após o intumescimento.

Foi feita análise em UV-VIS (Espectroscopia na Faixa de Ultravioleta / Visível, equipamento Perkin Elmer, Lambda 25), entre 1100nm e 910nm, em triplicata para o

meio de intumescimento das amostras do hidrogel compósito de PVA/Atapulgita/Teofilina, a fim de estudar a liberação do fármaco nos tempo pré-fixados.

3.2. Análise em UV-VIS

Para a análise da liberação controlada foi realizada análise de UV-VIS do meio de intumescimento dos filmes. Amostras de 0,5 x 0,5 cm² de cada filme foram imersas em 3ml de PBS. Decorridos os intervalos de tempo pré-determinados (15min, 30min, 60min, 120min e 1440min) alíquota de 1ml da solução foi retirada, misturada a 2ml de PBS e analisada no equipamento de UV-VIS (espectroscopia na faixa de ultravioleta/visível, equipamento Perkin Elmer, Lambda 25), na faixa de comprimento de onda entre 190nm e 1100nm. A referência utilizada para comparação foi PBS.

Foi feita análise de UV-VIS da teofilina em água destilada na concentração usada para o preparo dos filmes, considerada como 100%, e essa foi considerada a referência para o cálculo do teor de teofilina no meio.

3.3. FTIR

Foram feitos ensaio de Espectroscopia no Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR) para analisar a interação nos filmes de PVA, de PVA/Atapulgita e de PVA/Atapulgita/Teofilina. Perkin Elmer foi o equipamento utilizado e a faixa de comprimento de onda médio foi de 4000 a 400 cm⁻¹.

3.4. DMA

Análise térmica dinâmico – mecânica (DMA) foi realizada nos filmes a fim de estudar o comportamento mecânico dos géis. O equipamento usado foi Q800-0505 e os parâmetro foram: taxa de aquecimento 3°C/min, varredura realizada entre -60°C e 150°C na frequência de 1 Hz , deformação imposta de 0,1. O módulo de elasticidade obtido foi a resposta da análise.

4. Resultados

4.1. DRX

Foi feito DRX da argila como recebida e após os tratamentos para eliminar impurezas agregadas. Na atapulgita como recebida os picos mais intensos correspondem à: dolomita, em aproximadamente $2\theta = 30,93^\circ$, relativo ao plano (104); $2\theta = 41,18^\circ$, relativo ao plano (113) e $2\theta = 44,93^\circ$, relativo ao plano (202); quartzo, em aproximadamente $2\theta = 27,96^\circ$ (101), $2\theta = 50,56^\circ$ (003) e $2\theta = 51,12^\circ$ (202) e atapulgita, em aproximadamente $2\theta = 8,43^\circ$ (110), $2\theta = 26,62^\circ$ (231) e $2\theta = 35,34^\circ$ (161). As fichas correspondentes à dolomita, quartzo e atapulgita são respectivamente: JCPDS 36-0426, JCPDS 05-0490 e JCPDS 31-0783.

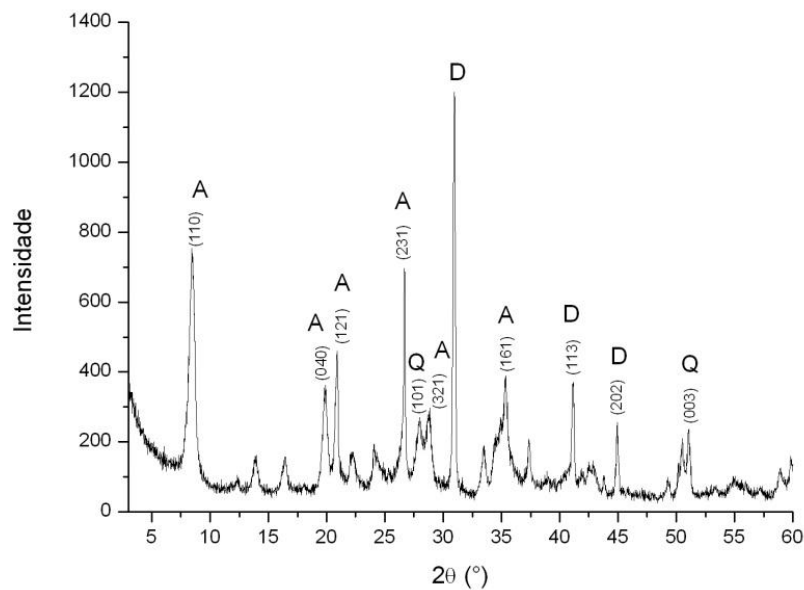


Figura 9. Difratograma da atapulgita como recebida.

Após tratamento de sedimentação para eliminar o quartzo e ativação ácida para eliminar a dolomita, o difratograma encontrado pelo grupo (OLIVEIRA N. R., 2010)

mostra que após 5 minutos de tratamento em solução 1M H₂SO₄ a presença de dolomita e quartzo foi reduzida.

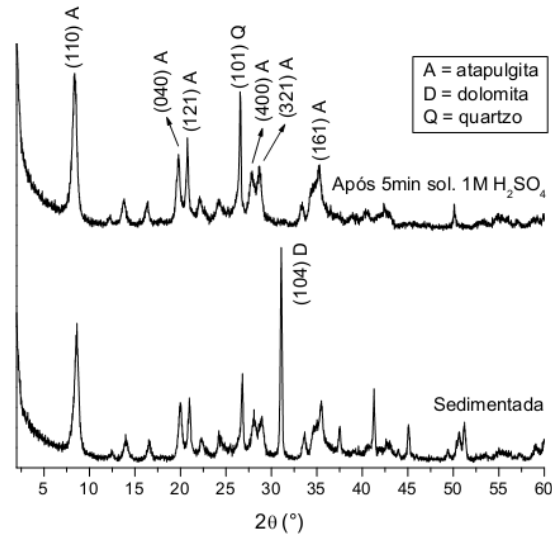


Figura 10. Difratoograma argila após sedimentação e tratamento ácido. Retirado de (OLIVEIRA N. R., 2010)

Com base no resultado de estudo anterior, o tratameto ácido realizado (1M H₂SO₄, 20 min) seria suficiente para remover a dolomita e parte das impurezas nos canais, sem lixiviação. Em relação à amostra de PVA, há um pico mais intenso, em aproximadamente $2\theta = 19,8^\circ$, característico desse material (OLIVEIRA N. R., 2010).

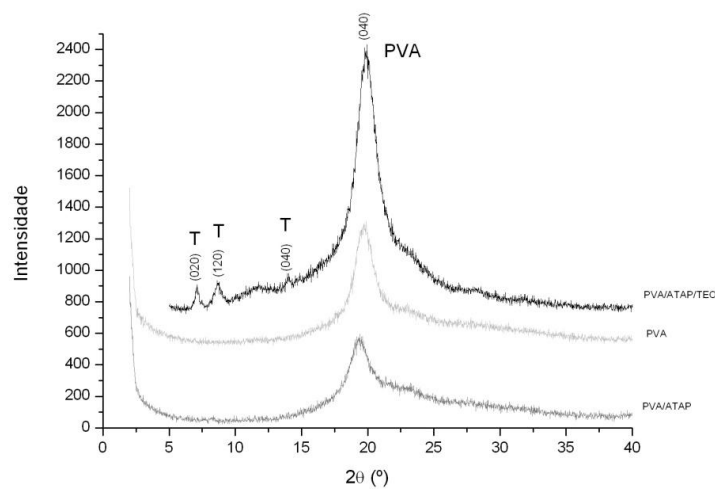


Figura 11. Difratoograma dos três tipos de filmes.

O filme PVA/Atapulgita apresenta apenas um pico, similar àquele encontrado no filme de PVA, a fase inorgânica (atapulgita) não foi identificada. O teor de fase inorgânica poderia ser baixo, de forma que o feixe difratado não tenha sido lido pelo equipamento ou, se a argila estivesse bem dispersa na matriz, por ter seção nanométrica, não seria identificada (COELHO, 2007).

No filme compósito de PVA/Atapulgita/Teofilina observa-se quatro picos mais intensos: aquele em $2\theta = 19,8^\circ$ seria atribuído ao PVA enquanto que os picos em aproximadamente: $2\theta = 7,11^\circ$, $2\theta = 13,98^\circ$ e $2\theta = 26,96^\circ$ seriam atribuídos à Teofilina (JCPDS 27-1977), relativos à difração dos planos (020), (120), (121), respectivamente. A presença de três picos referentes à teofilina mostra a presença do fármaco no filme compósito.

4.2. Cálculo do Tamanho do Cristalito

Através do pico de PVA dos difratogramas foi calculado o tamanho aparente médio dos cristalitos pela fórmula de Sherrer (ALVES, 2000):

$$t = 0,9 \lambda / B \cos \theta_B$$

Onde t é o tamanho do cristalito, $\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$, é o comprimento de onda da radiação, B é a largura do pico, em radianos e θ_B é o ângulo de intensidade máxima. Os valores obtidos encontram-se na Tabela 2.

Tabela 2. Valores de tamanho de cristalito para todas as amostras.

Amostras	2θ ($^\circ$)	B (rad)	t (nm)
PVA	19,88	0,03313	42
PVA/ATAP	19,38	0,03456	41
PVA/ATAP/TEO	19,96	0,03286	43

Observa-se pelos resultados obtidos que o maior tamanho de cristalito foi obtido para amostras de PVA/Atapulgita/Teofilina. O menor valor de t encontrado foi para o PVA/ATAP, o que sugere que a argila pouco favoreceu a formação dos cristalitos. Aparentemente, a presença da teofilina favoreceu o crescimento dos cristalitos. Os valores de t encontrados para os filmes estão muito próximos, por isso deveriam ser feitos mais testes, no mínimo em triplicata, para confirmar os valores obtidos.

4.3. Grau de Intumescimento no Equilíbrio

Foi feito o cálculo do grau de intumescimento em triplicata das amostras de PVA, PVA/Atapulgita e PVA/atapulgita/Teofilina, Figura 12. Todos os filmes atingiram o grau de intumescimento no equilíbrio em 1h.

Observa-se que, considerando a média, menor grau de intumescimento foi para o PVA/Atapulgita, enquanto o maior grau foi para o PVA puro. Após 1440 minutos observa-se um aumento considerável de massa (intumescimento) nos filmes de PVA. Segundo KOKABI et al (2007) e STAWHECKER e MANIAS et al (2001), a presença de argila diminui o grau de intumescimento no equilíbrio porque o argilomineral favoreceria a formação de cristalitos, ainda que menor que aqueles do polímero puro. A atapulgita ancora as cadeias do polímero, dificultando o intumescimento, o que explicaria o menor grau de intumescimento obtido, considerando-se a média.

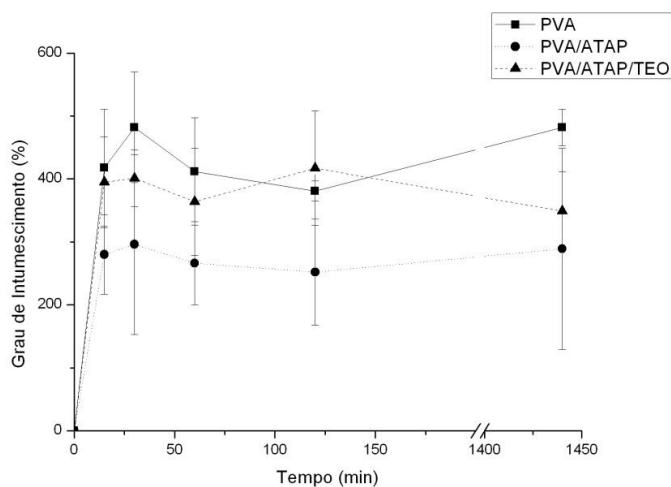


Figura 12. Grau de Intumescimento dos géis compósitos e de PVA puro.

Pode-se dizer que todos os filmes obtiveram, aproximadamente, os mesmos valores, pois o desvio padrão de todos está na mesma faixa.

4.4. UV-VIS

Foram feitos ensaios em UV-VIS com amostras de PVA/Atapulgita/Teofilina para cada tempo pré-determinado. Os resultados obtidos para as amostras em triplicata para cada intervalo de tempo estudado foram comparados com o perfil da teofilina (amostra referência 100%).

A partir dos dados obtidos no ensaio de UV-VIS (anexo I) um gráfico de porcentagem de teofilina x tempo foi plotado, Figura 13. Observa-se no gráfico que o máximo de liberação da teofilina ocorre nas primeiras 2 horas. Em 24 horas a liberação cessa.

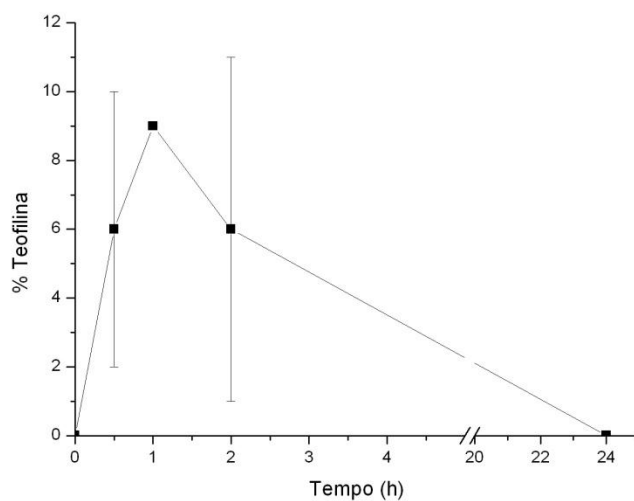


Figura 13. Liberação Teofilina nos tempo determinados.

4.5. FTIR

Foi feita espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier (FTIR) em amostras de PVA, Figura 14, PVA/Atapulgita, Figura 15, e PVA/atapulgita/Teofilina, Figura 16, a fim de identificar as interações químicas das amostras. As bandas encontradas foram comparadas com a literatura, Tabela 3.

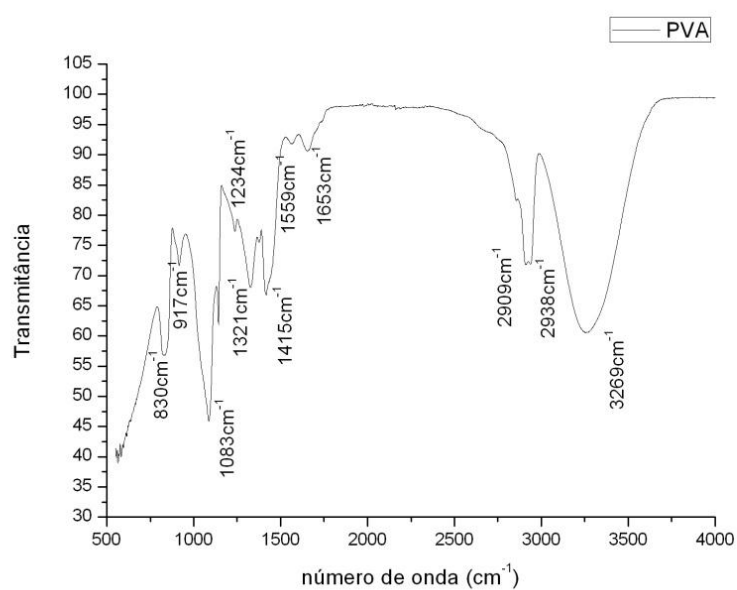


Figura 14. FTIR amostra PVA.

Tabela 3. Bandas FTIR de PVA.

Banda (cm ⁻¹)	Valores da literatura (cm ⁻¹)	MODOS
830	830	=C-H ou C-H
917	917	=C-H
1083	1083	C-O
1234	1234	Alongamento C-O
1321	1321	C-N (primária)
1415	1415	O-H
1559	1559	NH ₂
1653	1653	C=O, C=N, N-H

2909	2009	Estiramento CH
2938	2938	Estiramento CH ₂
3269	3269	Deformação C-H

*Bandas retiradas de ADEBAJO et al (2004), BISPO et al (2009), COLATI et al (2011), DUTRA et al (2002), KITADAI et al (2009), MANSUR et al (2012), NIKOLIC et al (2010), PEREIRA et al (2003), ROMÃO et al (2006), SULTANA et al (2011).

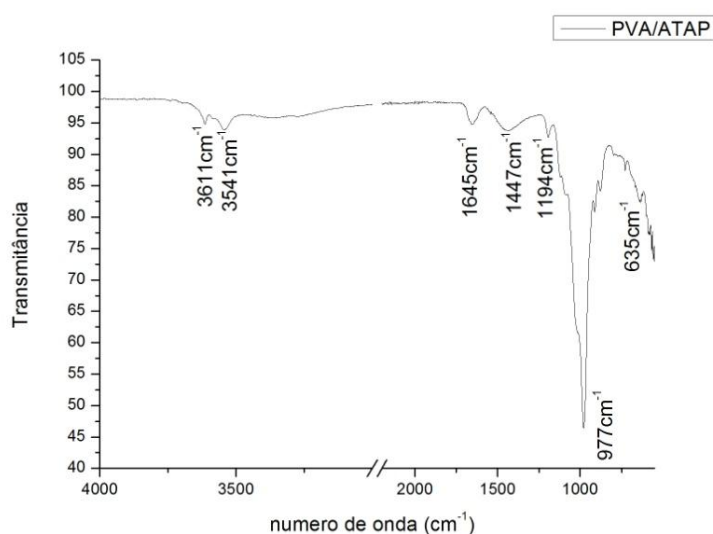


Figura 15. FTIR amostra de PVA e Atapulgita.

A Tabela 4 compara os valores das bandas encontradas na amostra PVA/Atapulgita com a literatura. O resultado do FTIR para essa amostra confirma a presença de compostos que caracterizam os argilominerais: a atapulgita apresenta uma banda característica em 1194 cm^{-1} , que foi observada nas amostras com argila.

Tabela 4. Bandas FTIR de PVA/Atapulgita.

Banda (cm^{-1})	Valores da literatura (cm^{-1})	MODOS
3611	3614	M2 -OH M=Mg, Al, Fe
3541	3543	Água de coordenação
1645	1650	Água total
1447	1447	Vibração simétrica de CH ₂ e assimétrica de CH ₃

1194	1198	Si-O-Si, característica da atapulgita
977	983	SiO ₃
635	638	Relacionado à deformação de Si-O-Si

Bandas retiradas de AUGSBURGER et al (1998), HAMADI et al (2012), SILVA et al (2009), VILLANOVA et al (2011)

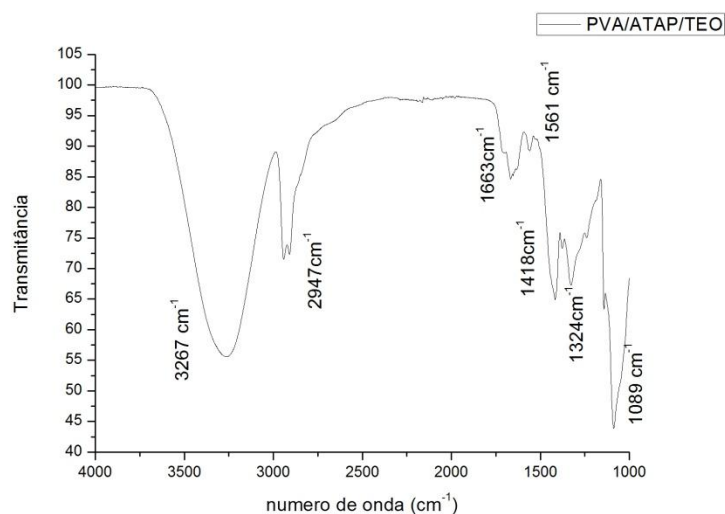


Figura 16. FTIR amostra de PVA, Atapulgita e Teofilina.

A Tabela 5 mostra as bandas encontradas na amostra de PVA/Atapulgita/Teofilina. Observam-se as bandas relativas ao PVA, a banda característica da atapulgita, bem como a banda em 3267cm⁻¹, 2947cm⁻¹ e 1561cm⁻¹, referentes à teofilina, o que comprova a presença do fármaco na rede do gel.

Tabela 5. Bandas FTIR de PVA/Atapulgita/Teofilina.

Banda (cm ⁻¹)	Valores da Literatura (cm ⁻¹)	MODOS
3267	3267	Vibrações N-H
2947	2947	C-H
1663	1663	Alongamento C=N
1561	1561	Deformação N-H
1418	1418	Estiramento C - C
1324	1324	Absorção grupo CH ₂
1089	1089	Estiramento Si-O

Retiradas de CANELLA & GARCIA et al (2001), DUARTE et al (2009), LASHANIZADEGAN & SARKHEIL et al (2011), MADEJOVA et al (2001).

4.6. DMA

Análise térmica dinâmico-mecânica foi feita para amostras dos três filmes a fim de caracterizar o comportamento mecânico dos mesmos. Através do ensaio de DMA obtém-se a $\tan \delta$, que relaciona o módulo de perda, E'' (resposta viscosa) pelo módulo de armazenamento, E' (resposta elástica) (OLIVEIRA N. R., 2012)

$$\tan \delta = \frac{E''}{E'}$$

Tabela 6. Valores DMA para as amostras.

Amostra	$\tan \delta$	E'' (MPa)	E' (MPa)
PVA	0,2043	11	53,84
PVA/ATAP	0,2032	9	44,29
PVA/ATAP/TEO	0,2274	85	373,79

O módulo de elasticidade (E') do hidrogel de PVA/ATAP/TEO obteve o maior valor, em relação as amostras de PVA e PVA/ATAP. Dentre outros fatores, o módulo de elasticidade está relacionado com a cristalinidade do polímero.

O pico no difratograma de DRX para filme PVA/ATA/TEO é mais intenso e estreito em relação às demais amostras, qualitativamente a cristalinidade para esse filme deve ter sido maior. Quanto maior a cristalinidade do material, maior será seu módulo de elasticidade, pois maior será a dificuldade de movimentação molecular, uma vez que os cristalitos ancoram as cadeias da parte amorfa. Em adição, os cristalitos da amostra com teofilina serem maiores, sendo maior a área de região cristalina por onde a carga aplicada possa ser distribuída, também acarretando maior módulo.

O módulo de elasticidade do gel PVA/ATAP foi o menor valor encontrado, isto pode ser explicado pelo fato de seu pico no difratograma de DRX ser menos intenso e mais largo, qualitativamente sua cristalinidade deve ter sido menor do que as das demais amostras. Em adição, esse filme apresentou os menores cristaliticos, fato que contribui para menor valor de módulo. Observa-se que a argila não favorece o crescimento de cristaliticos.

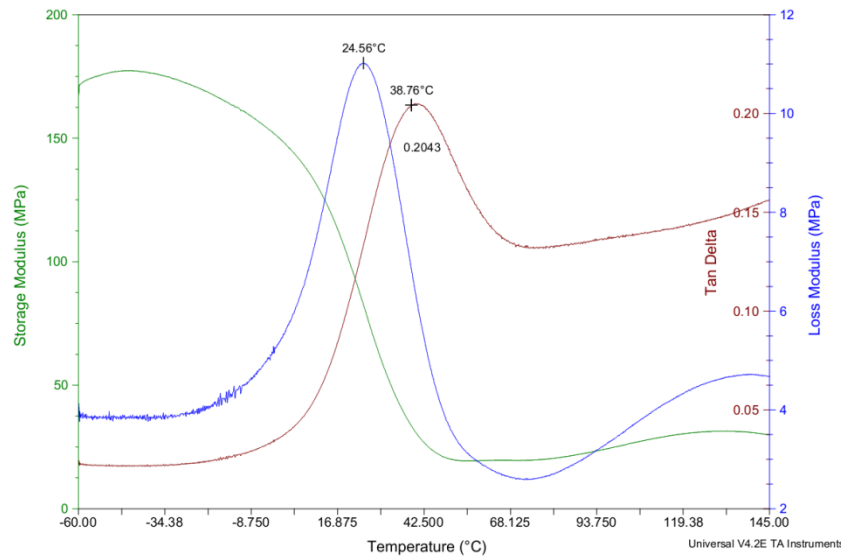


Figura 17. Gráfico de DMA para amostra de PVA.

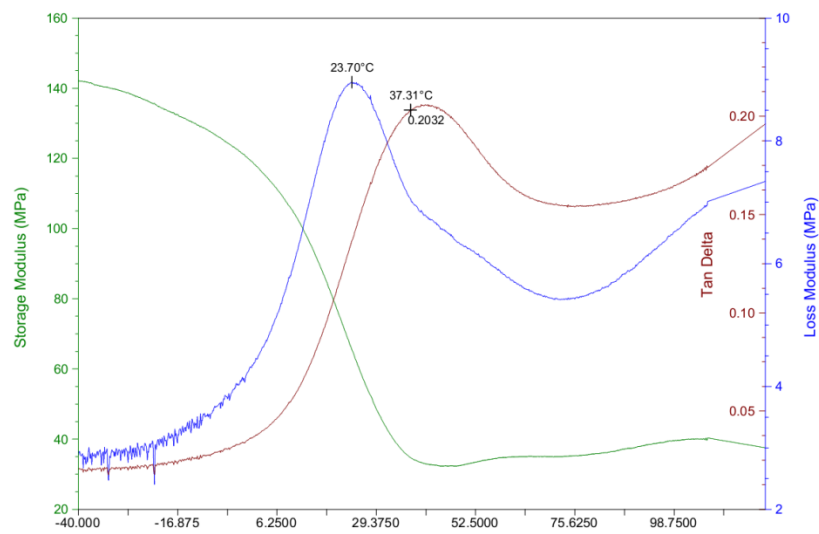


Figura 18. Gráfico de DMA para amostra de PVA/ATAP.

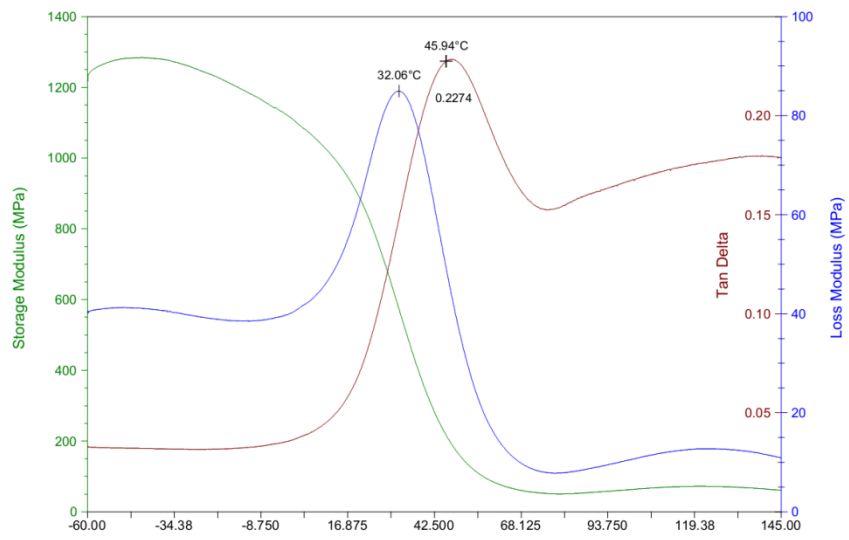


Figura 19. Gráfico de DMA para amostra de PVA/ATAP/TEO.

5. Conclusões

Diante dos resultados obtidos pode-se concluir que hidrogéis de PVA/Atapulgita precisam ser melhor estudados para funcionarem como sistemas de liberação controlada. Nos filmes de PVA/ATAP/TEO pode-se detectar a presença da teofilina nesse hidrogel, que indica que o fármaco ficou impregnado na matriz.

O hidrogel compósito de PVA/ATAP/TEO apresentou pico no difratograma de DRX mais intenso e estreito, o que indica qualitativamente que sua cristalinidade deve ser maior quando comparado à cristalinidade dos demais. Apresentou ainda maior módulo de elasticidade, que confere ao filme maior resistência mecânica, sem perda das propriedades. Os três filmes apresentaram mesmo grau de intumescimento, tendo o filme de PVA apresentado um aumento considerável de massa após 1440 minutos. O fato do hidrogel compósito com fármaco ter intumescido é primordial para o bom funcionamento do sistema de liberação controlada.

O máximo de liberação da teofilina ocorreu nas primeiras 2 horas e após 24h não se observou liberação. Embora o fármaco tenha sido liberado, para aplicação deste sistema precisa-se de tempos mais longos de liberação, para que o fármaco seja liberado lentamente e atue dentro da janela terapêutica.

6. Referências Bibliográficas

- Departamento de Ciencia de Polímeros - Universidad del Sur de Mississippi. (1996). *Poli(vinil)acetato*. Acesso em 13 de agosto de 2012, disponível em <http://www.pslc.ws/spanish/pva.htm>
- ADEBAJO, M. O. (2004). Acetylation of Raw Cotton for Oil Spill Cleanup Application - An FTIR and C MAS NMR. *Copyright 2004 Elsevier* , 2315-2321.
- ÁGREN, M. (1998). An amorphous hydrogel enhances epithelialisation of wounds. *Acta Dermato-Venereologica* , pp. 119-122.
- AGUIAR, M. R. (2002). REMOÇÃO DE METAIS PESADOS DE EFLUENTES INDUSTRIAIS POR ALUMINOSSILICATOS. *Quim. Nova* , pp. 1145-1154.
- ALVES, V. A. (2000). ANÁLISE POR DIFRAÇÃO DE RAIOS X DE FILMES DE ÓXIDOS CERÂMICOS COMPOSTOS POR IrO₂/TiO₂/CeO₂. *QUÍMICA NOVA* , pp. 608-613.
- ARANHA, I. B. (2001). Poli(Álcool Vinílico) Modificado com Cadeias Hidrocarbônicas: Avaliação do Balanço Hidrófilo/Lipófilo. *Polímeros: Ciência e Tecnologia*, vol. 11, nº 4 , pp. p. 174-181.
- AUGSBURGER, M. S. (1988). FTIR and Mössbauer investigation of a substituted palygorskite: Silicate with a channel structure. *Journal of Physics and Chemistry of Solids* , p. 175/180.
- AZEVEDO, M. M. (9 de dezembro de 2002). NANOESFERAS E A LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS. *LQES - Laboratório de Química do Estado Sólido – Instituto de Química – UNICAMP*
- BISPO, V. M. (outubro de 2009). CARACTERIZAÇÃO POR ESPECTROSCOPIA DE INFRAVERMELHO DE FILMES DE QUITOSANA COM DIFERENTES QUANTIDADES DE AGENTE RETICULANTE. Foz do Iguaçu, PR, Brasil.
- BRADLEY, W. F. (1940). *THE STRUCTURAL SCHEME OF ATTAPULGITE*.
- C.M. Hassan, J. W. (2000). Modeling of crystal dissolution of poly(vinyl alcohol) gels produced by freezing/thawing processes. *Polymer 41 (2000)* , pp. 6729–6739.
- CANELLA, K. M., & GARCIA, R. B. (2001). CARACTERIZAÇÃO DE QUITOSANA POR CROMATOGRAFIA DE PERMEAÇÃO EM GEL –INFLUÊNCIA DO MÉTODO DE PREPARAÇÃO E DO SOLVENTE. *Quim. Nova* , pp. 13-17.
- CARRETERO, M. I. (2002). Clay minerals and their beneficial effects upon human health.A review. *Applied Clay Science* , pp. 155– 163.
- COELHO, A. C. (2007). ARGILAS ESPECIAIS: O QUE SÃO, CARACTERIZAÇÃO E PROPRIEDADES. *Quim. Nova, Vol. 30, No. 1* , pp. 146-152.

- COLATI, K. A. (18 de fevereiro de 2011). *Construção de uma célula de gás de baixo custo para análise no infravermelho*. Acesso em 13 de agosto de 2012, disponível em scielo brasil: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-40422011000500023&script=sci_arttext
- CUNHA, N. A. (2011). *Colóides, preparação e verificação de suas propriedades*. Santo André.
- DE-KUN ZHANG, D.-G. W.-J.-R. (2009). Research on the Long Time Swelling Properties of Poly (vinyl alcohol)/Hydroxylapatite Composite Hydrogel. *Journal of Bionic Engineering* , pp. 22-28.
- DUARTE, G. G. (dezembro de 2009). *Primer Polimérico obtido por eletrossíntese*. Porto Alegre, RS.
- DUTRA, R. C. (outubro de 2002). *Nova Metodologia para Identificação de Componentes em Tintas Comerciais*. Acesso em 13 de agosto de 2012, disponível em scielo brasil: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-14282002000400010
- EKICI, S. I. (2006). Poly(Acrylamide-Sepiolite) Composite Hydrogels: Preparation, Swelling and Dye Adsorption Properties. *Polymer Bulletin* , 231-241.
- FILHO, P. D. (1997-2012). Acesso em 23 de abril de 2012, disponível em Asma Brônquica Tratamento da Asma: http://www.asma-bronquica.com.br/PDF/tratamento_asma_teofilina.pdf
- GALAN, E. (1996). Properties and applications of Palygorskite-Sepiolite Clays. In: E. GALAN, *Clay Minerals* (pp. 443-453).
- GALINDO, A. L. (2007). Compositional, technical and safety specifications of clays to be used as pharmaceutical and cosmetic products. *Applied Clay Science* , 51-63.
- HAMADI A., K. N. (2012). Alkali Activation of Oil Shale Ash Based Ceramics. *E-Journal of Chemistry* , pp. 1373-1388.
- HASSAN, C. M. (2000). Diffusional characteristics of freeze/thawed poly(vinyl alcohol) hydrogels: Applications to protein controlled release from multilaminar devices. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* , pp. 161-165.
- HOFFMAN, A. S. (2002). Hydrogels for biomedical applications. *Advanced Drug Delivery Reviews* 43 , pp. 3–12.
- HOFFMAN, A. S. (1995). Intelligent Polymers in Medicine and Biotechnology. *Macromol.Symp* , p. 98.
- JOLANTA, S. M. (2009). Poly(vinyl alcohol) hydrogels. *Proceedings of the Estonian Academy of Sciences* , , pp. 58, 1, 63–66.
- JONES, A. D. (2005). Hydrogel dressings in the management of a variety of wound types: A review. *Journal of Orthopaedic Nursing* .
- KATZUNG, B. G. (1998). Farmacologia básica & clínica. In: B. G. KATZUNG, *Farmacologia básica & clínica* (pp. 492-496). Rio de Janeiro: Guanabara koogan.

- KIM, J. O. (2008). Development of polyvinyl alcohol–sodium alginate gel-matrix-based wound dressing system containing nitrofurazone. *International Journal of Pharmaceutics* , pp. 79-86.
- KITADAI, N. Y. (2009). ATR-IR spectroscopic study of L-lysine adsorption on amorphous silica. *Journal of Colloid and Interface Science - Elsevier* , 31-37.
- KOKABI, M. M. (2007). PVA clay nanocomposite hydrogels for wound dressing. *European Polymer Journal* 43 , pp. 773–781.
- KOKABI, M. M. (2007). PVA–clay nanocomposite hydrogels for wound dressing. *European Polymer Journal* .
- LASHANIZADEGAN, M., & SARKHEIL, M. (2011). Solvent-dependent synthesis and mono-hydrolysis of di-Schiff base of (+/–)trans-1,2-cyclohexanediamine and 2-pyridinecarboxaldehyde in Cu(II), Co(II) and Zn(II) complexes. *Journal of the Serbian Chemical Society* , pp. 1–14.
- LIM, F. A. (1980). Microencapsulated islets as bioartificial pancreas. *Science* 210 , pp. 908–910.
- LÍM, W. O. (1985). Hydrophilic gels for biological use. *Nature* , pp. 117–118.
- LOPES, L. C. (s.d.). PROPRIEDADES DE HIDROGÉIS CONSTITUÍDOS DE QUITOSANA E SULFATO DE CONDROITINA NA PRESENÇA DE TEOFILINA INTUMESCIDOS EM DIFERENTES pHs.
- LUZ, A. B. (1988). Estudos tecnológicos para aproveitamento da atapulgita de Guadalupe-PI.
- LUZ, A. B., & ALMEIDA, S. L. (2005). Atapulgitas e Sepiolita. In: A. B. Luz, & S. L. Almeida, *Rochas & Minerais Industriais: Usos e Especificações* (pp. 201-215).
- LYRA, M. A.-S. (2 de julho de 2007). Sistemas Matriciais Hidrofílicos e Mucoadesivos para Liberação Controlada de Fármacos. *Latin American Journal of Pharmacy* , pp. 784-793.
- MADEJOVA, J. P. (2001). BASELINE STUDIES OF THE CLAY MINERALS SOCIETY SOURCE CLAYS: INFRARED METHODS. pp. 410–432.
- MANSUR, A. A. (2012). *Síntese e Caracterização de Poli(álcool vinílico) modificado com grupos carboxílicos para bioconjugação*. Acesso em 13 de agosto de 2012, disponível em metallum: <http://www.metallum.com.br/7colaob/cronograma-detalhes-info.php?cod=151>
- MURRAY, H. H. (março de 2000). Traditional and new applications for kaolin smectite, and palygorskite: a general overview. *Applied Clay Science* , pp. 207-221.
- NIKOLIC, G. . (2010). Fast Fourier Transform IR Characterization of Epoxy GY Systems Crosslinked with Aliphatic and Cycloaliphatic EH Polyamine Adducts. *sensors* , 684-696.
- OLIVEIRA, C. H. (junho de 2004). CARACTERIZAÇÃO TECNOLÓGICA DE ATAPULGITAS DO PIAUÍ. *XX Encontro Nacional de Tratamento de Minérios e Metalurgia Extrativa* , pp. 49-56.
- OLIVEIRA, D. M. (outubro de 2009). Síntese e caracterização de óxidos metálicos nanoestruturados e sua utilização em nanocompósitos com poli(álcool vinílico). *Síntese e*

caracterização de óxidos metálicos nanoestruturados e sua utilização em nanocompósitos com poli(álcool vinílico) . maringá.

OLIVEIRA, N. R. (março de 2012). DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE HIDROGÉIS NANOCOMPÓSITOS DE PVA-Ag. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

OLIVEIRA, N. R. (2010). TRATAMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE ATAPULGITA VISANDO SEU USO EM MÁSCARAS FACIAIS E PARA REFORÇO EM COMPÓSITOS COM PVA.

PENG, Z. C. (2006). Alignment effect of attapulgite on the mechanical properties of poly(vinyl alcohol) / attapulgite nanocomposite fibers. *Journal of polymer science* , 534-540.

PEPPAS, C. M. (2000). Structure and Morphology of Freeze/Thawed PVA Hydrogels. *Polymer Science and Engineering Laboratories, School of Chemical Engineering, Purdue University* , .

PEPPAS, N. A., & SCOTT, J. E. (1992). Controlled Release. 95-100.

PEPPAS, S. K. (1996). Dissolution Mechanism of Semicrystalline Poly(vinylalcohol) in Water. *School of Chemical Engineering, Purdue University, West Lafayette, Indiana* .

PEREIRA, K. R.-D. (26-29 de outubro de 2003). *Brazilian organoclays as nanostructured sorbents of petroleum-derived hydrocarbons*. Acesso em 13 de agosto de 2012, disponível em scielo brasil: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-14392005000100014

ROMÃO, B. M. (junho de 2006). *Characterization of the curing agents used in epoxy resins with TG/FT-IR technique*. Acesso em 13 de agosto de 2012, disponível em scielo brasil: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0104-14282006000200007&script=sci_arttext

ROSIK JM, R.-R. A. (1989). Method of manufacturing of hydrogel dressings. *Patent USA* , pp. 4, 871, 490.

SHAHEEN, S. M., & YAMAURA, K. (29 de março de 2002). Preparation of theophylline hydrogels of atactic poly(vinyl alcohol) /NaCl/H O system for drug delivery system. *Journal of Controlled Release* , pp. 367-377.

SILVA, F. F. (2009). Efeitos de diferentes intensidades de natação sobre a composição tecidual óssea: um estudo da espectroscopia raman. São José dos Campos, SP.

SILVA, P. (2002). Farmacologia. In: P. SILVA, *Farmacologia* (pp. 47,57,820,821). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.

STRAWHECKER, K. M. (2000). Structure and properties of poly(vinyl alcohol)/Na+ montmorillonite nanocomposites. *Chem Mater* , 2943-2949.

SULTANA, R. R. (2011). Saliva signature of normal pregnant women in each trimester as analyzed by FTIR spectroscopy. *Indian Journal of Science and Technology* , 481-486.

VERNON, T. (2000). Intrasite Gel and Intrasite Conformable: the hydrogel range. 1083-1088.

VILLANOVA, J. C. (27 de junho de 2011). SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE BEADS ACRÍLICOS PREPARADOS POR POLIMERIZAÇÃO EM. *Quim. Nova* , pp. 124-131.

XIANG, Y. P. (2006). A new polymer-clay nano-composite hydrogel with improved response rate and tensile mechanical properties. *European Polymer* , 2125 – 2132.

YANNAS, I. E. (1989). Synthesis and characterization of a model extracellular matrix that induces partial regeneration of adult mammalian skin. *Proc. Natl. Acad. Sci.* , 933-937.

ZARONI, M. (2006). POLISSACARÍDEOS NO DESENVOLVIMENTO DE PÉLETES DE TEOFILINA DE LIBERAÇÃO COLÔNICA. curitiba.

Anexo I

Nos gráficos de UV-VIS observa-se um deslocamento no comprimento de onda para valores menores do que aqueles obtidos para a teofilina pura. Uma possível explicação para esse deslocamento seria um aumento na polaridade do solvente.

Gráfico UV-VIS PVA/Atapulgita/Teofilina em 30 min.

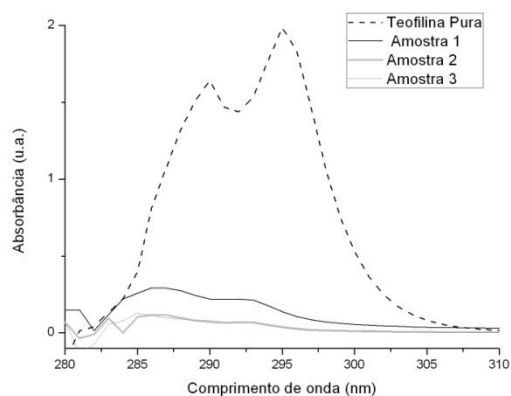


Gráfico UV-VIS PVA/Atapulgita/Teofilina em 60 min.

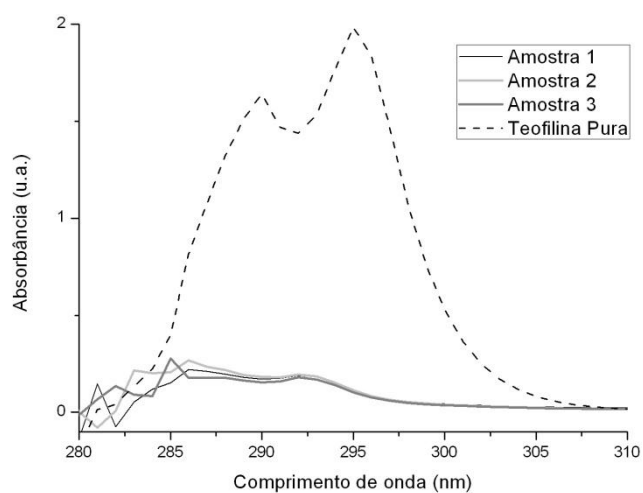


Gráfico UV-VIS PVA/Atapulgita/Teofilina em 120 min.

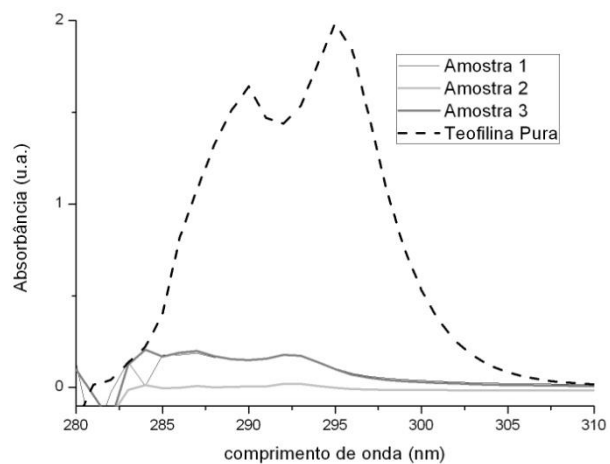


Gráfico UV-VIS PVA/Atapulgita/Teofilina em 1440 min.

