

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ITAJUBÁ
Programa de Pós-Graduação em Materiais para Engenharia
Departamento de Física e Química – Instituto de Ciências

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE ESTRUTURAS POROSAS
DE QUITOSANA PELA TÉCNICA DE SEPARAÇÃO DE FASE
PARA APLICAÇÕES BIOMÉDICAS**

Autor: Maria Luciana Cruz Falcão

Orientador: Prof. Dr. Álvaro Antônio Alencar de Queiroz

Área de Concentração: Biomateriais

Dissertação de Mestrado apresentada à comissão de Pós-Graduação da Universidade Federal de Itajubá, como requisito para obtenção do título de Mestre em Materiais para Engenharia.

Itajubá, 2003

MG - Brasil

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ITAJUBÁ
Programa de Pós-Graduação em Materiais para Engenharia
Departamento de Física e Química – Instituto de Ciências

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE ESTRUTURAS POROSAS
DE QUITOSANA PELA TÉCNICA DE SEPARAÇÃO DE FASE
PARA APLICAÇÕES BIOMÉDICAS**

Autor: Maria Luciana Cruz Falcão

Orientador: Prof. Dr. Álvaro Antônio Alencar de Queiroz

Área de Concentração: Biomateriais

Dissertação de Mestrado apresentada à comissão de Pós-Graduação da Universidade Federal de Itajubá, como requisito para obtenção do título de Mestre em Materiais para Engenharia.

Itajubá, 2003

MG - Brasil

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ITAJUBÁ
Programa de Pós-Graduação em Materiais para Engenharia
Departamento de Física e Química – Instituto de Ciências

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE ESTRUTURAS POROSAS
DE QUITOSANA PELA TÉCNICA DE SEPARAÇÃO DE FASE
PARA APLICAÇÕES BIOMÉDICAS**

Autor: Maria Luciana Cruz Falcão

Orientador: Prof. Dr. Álvaro Antônio Alencar de Queiroz

Área de Concentração: Biomateriais

Dissertação de Mestrado apresentada à comissão de Pós-Graduação da Universidade Federal de Itajubá, como requisito para obtenção do título de Mestre em Materiais para Engenharia.

Itajubá, 2003

MG - Brasil

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ITAJUBÁ
Programa de Pós-Graduação em Materiais para Engenharia
Departamento de Física e Química – Instituto de Ciências

Dissertação De Mestrado

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE ESTRUTURAS POROSAS
DE QUITOSANA PELA TÉCNICA DE SEPARAÇÃO DE FASE
PARA APLICAÇÕES BIOMÉDICAS**

Autor: Maria Luciana Cruz Falcão

Orientador: Prof. Dr. Álvaro Antônio Alencar de Queiroz

Prof. Dr. Álvaro Antônio Alencar de Queiroz, Presidente.

Universidade Federal de Itajubá – DFQ/ICI

Prof. Dr. Luiz Francisco Pontin

Universidade Federal de Itajubá – DMC/ICI

Prof. Dr. Reinaldo Romero Vargas

Universidade de São Paulo – IQ

Itajubá, 28 de Janeiro de 2003.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ITAJUBÁ
Programa de Pós-Graduação em Materiais para Engenharia
Departamento de Física e Química – Instituto de Ciências

Dissertação De Mestrado

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE ESTRUTURAS POROSAS
DE QUITOSANA PELA TÉCNICA DE SEPARAÇÃO DE FASE
PARA APLICAÇÕES BIOMÉDICAS**

Autor: Maria Luciana Cruz Falcão

Orientador: Prof. Dr. Álvaro Antônio Alencar de Queiroz

Prof. Dr. Álvaro Antônio Alencar de Queiroz, Presidente.

Universidade Federal de Itajubá – DFQ/ICI

Prof. Dr. Luiz Francisco Pontin

Universidade Federal de Itajubá – DMC/ICI

Prof. Dr. Reinaldo Romero Vargas

Universidade de São Paulo – IQ

Itajubá, 28 de Janeiro de 2003.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ITAJUBÁ
Programa de Pós-Graduação em Materiais para Engenharia
Departamento de Física e Química – Instituto de Ciências

Dissertação De Mestrado

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE ESTRUTURAS POROSAS
DE QUITOSANA PELA TÉCNICA DE SEPARAÇÃO DE FASE
PARA APLICAÇÕES BIOMÉDICAS**

Autor: Maria Luciana Cruz Falcão

Orientador: Prof. Dr. Álvaro Antônio Alencar de Queiroz

Prof. Dr. Álvaro Antônio Alencar de Queiroz, Presidente.

Universidade Federal de Itajubá – DFQ/ICI

Prof. Dr. Luiz Francisco Pontin

Universidade Federal de Itajubá – DMC/ICI

Prof. Dr. Reinaldo Romero Vargas

Universidade de São Paulo – IQ

Itajubá, 28 de Janeiro de 2003.

Dedicatória:

Dedico a Deus pela sustentação, ao meu marido pelo apoio constante e a minha família que sempre acreditou e investiu em mim.

Dedicatória:

Dedico a Deus pela sustentação, ao meu marido pelo apoio constante e a minha família que sempre acreditou e investiu em mim.

Dedicatória:

Dedico a Deus pela sustentação, ao meu marido pelo apoio constante e a minha família que sempre acreditou e investiu em mim.

Agradecimentos:

- Primeiramente à Deus que me proporcionou mais uma conquista com êxito;
- À Universidade Federal de Itajubá pela oportunidade concedida em mais esta etapa de minha vida;
- Ao Prof. Dr. Álvaro A. A. de Queiroz meu profundo agradecimento, que com seu apoio, dedicação, compreensão e amizade tornou possível a realização deste trabalho.
- Ao Prof. Dr. Élcio Rogério Barrak que auxiliou-me na obtenção dos dados relativos a análise termomecânica (TMA);
- Ao Prof. Dr. Luiz Francisco Pontin por sua grande colaboração na elucidação de nossas dúvidas matemáticas;
- À Profa. Dra. Olga Zazuco Higa (IPEN – USP) pelos ensaios de citotoxicidade;
- Ao Dr. Gustavo Abraham (INTEMA/CONYCET – Argentina);
- Ao Dr. Julio San Roman (CSIC/Madrid – Espanha) pela espectroscopia ATR – FTIR;
- Aos Professores Doutores Farnésio Moreira de Carvalho Filho (Diretor do ICI) e Newton de Figueredo Filho que sempre estiveram presentes quando solicitados;
- Aos amigos conquistados durante esta trajetória;
- As secretárias do ICI, em particular, Matilde B. Pereira por sua solidariedade nos momentos de dificuldade;
- A Capes pelo apoio financeiro;
- Por fim a todos aqueles que direta ou indiretamente contribuíram para a realização desta pesquisa e que estão em mim e que não caberiam aqui.....

O meu Muito Obrigado!

Agradecimentos:

- Primeiramente à Deus que me proporcionou mais uma conquista com êxito;
- À Universidade Federal de Itajubá pela oportunidade concedida em mais esta etapa de minha vida;
- Ao Prof. Dr. Álvaro A. A. de Queiroz meu profundo agradecimento, que com seu apoio, dedicação, compreensão e amizade tornou possível a realização deste trabalho.
- Ao Prof. Dr. Élcio Rogério Barrak que auxiliou-me na obtenção dos dados relativos a análise termomecânica (TMA);
- Ao Prof. Dr. Luiz Francisco Pontin por sua grande colaboração na elucidação de nossas dúvidas matemáticas;
- À Profa. Dra. Olga Zazuco Higa (IPEN – USP) pelos ensaios de citotoxicidade;
- Ao Dr. Gustavo Abraham (INTEMA/CONYCET – Argentina);
- Ao Dr. Julio San Roman (CSIC/Madrid – Espanha) pela espectroscopia ATR – FTIR;
- Aos Professores Doutores Farnésio Moreira de Carvalho Filho (Diretor do ICI) e Newton de Figueredo Filho que sempre estiveram presentes quando solicitados;
- Aos amigos conquistados durante esta trajetória;
- As secretárias do ICI, em particular, Matilde B. Pereira por sua solidariedade nos momentos de dificuldade;
- A Capes pelo apoio financeiro;
- Por fim a todos aqueles que direta ou indiretamente contribuíram para a realização desta pesquisa e que estão em mim e que não caberiam aqui.....

O meu Muito Obrigado!

Agradecimentos:

- Primeiramente à Deus que me proporcionou mais uma conquista com êxito;
- À Universidade Federal de Itajubá pela oportunidade concedida em mais esta etapa de minha vida;
- Ao Prof. Dr. Álvaro A. A. de Queiroz meu profundo agradecimento, que com seu apoio, dedicação, compreensão e amizade tornou possível a realização deste trabalho.
- Ao Prof. Dr. Élcio Rogério Barrak que auxiliou-me na obtenção dos dados relativos a análise termomecânica (TMA);
- Ao Prof. Dr. Luiz Francisco Pontin por sua grande colaboração na elucidação de nossas dúvidas matemáticas;
- À Profa. Dra. Olga Zazuco Higa (IPEN – USP) pelos ensaios de citotoxicidade;
- Ao Dr. Gustavo Abraham (INTEMA/CONYCET – Argentina);
- Ao Dr. Julio San Roman (CSIC/Madrid – Espanha) pela espectroscopia ATR – FTIR;
- Aos Professores Doutores Farnésio Moreira de Carvalho Filho (Diretor do ICI) e Newton de Figueredo Filho que sempre estiveram presentes quando solicitados;
- Aos amigos conquistados durante esta trajetória;
- As secretárias do ICI, em particular, Matilde B. Pereira por sua solidariedade nos momentos de dificuldade;
- A Capes pelo apoio financeiro;
- Por fim a todos aqueles que direta ou indiretamente contribuíram para a realização desta pesquisa e que estão em mim e que não caberiam aqui.....

O meu Muito Obrigado!

O propósito é o mestre da motivação e a mãe do compromisso.

É a origem do entusiasmo e o útero da perseverança.

O propósito traz esperança e motivação às nossas ações.

O propósito dá um sentido de direção; mais do que uma orientação, aponta o rumo em que devemos caminhar.

Antes, é uma profunda sabedoria, uma visão comum que cerca toda a vida.

Sem essa visão, somente existiremos.

Não sentiremos paixão pela vida nem teremos uma razão para acordar pela manhã.

Myles Munroe, 1996.

O propósito é o mestre da motivação e a mãe do compromisso.

É a origem do entusiasmo e o útero da perseverança.

O propósito traz esperança e motivação às nossas ações.

O propósito dá um sentido de direção; mais do que uma orientação, aponta o rumo em que devemos caminhar.

Antes, é uma profunda sabedoria, uma visão comum que cerca toda a vida.

Sem essa visão, somente existiremos.

Não sentiremos paixão pela vida nem teremos uma razão para acordar pela manhã.

Myles Munroe, 1996.

O propósito é o mestre da motivação e a mãe do compromisso.

É a origem do entusiasmo e o útero da perseverança.

O propósito traz esperança e motivação às nossas ações.

O propósito dá um sentido de direção; mais do que uma orientação, aponta o rumo em que devemos caminhar.

Antes, é uma profunda sabedoria, uma visão comum que cerca toda a vida.

Sem essa visão, somente existiremos.

Não sentiremos paixão pela vida nem teremos uma razão para acordar pela manhã.

Myles Munroe, 1996.

INDICE

LISTA DE FIGURAS	vii
LISTA DE TABELAS	x
LISTA DE ABREVIACOES	xi
RESUMO	xii
ABSTRACT	xiv
1. INTRODUÇÃO	01
1.1. Utilização de polímeros no tratamento de queimados	08
1.2. Técnicas de obtenção de membranas poliméricas	12
1.3. Sistema de liberação de fármacos para o tratamento de queimados	19
1.4. Generalidades sobre a quitosana	21
1.5. Poli(lcool vinílico): Principais aplicações biomédicas	25
1.6. Aplicações da blenda Poli(lcool vinílico) (PVA)/Quitosana (Ch)	26
2. FENÔMENO DE TRANSPORTE EM MEMBRANAS POLIMÉRICAS	27
3. OBJETIVOS	40
4. EXPERIMENTAL	41
4.1. Preparo de memb. pela técnica de inversão de fase induzida pelo pH do meio	41
4.2. Preparo de memb. pela técnica de evaporação do solvente (“casting-out”)	45
4.3. Incorporação do nitrofural nas membrana de PVA/Ch	45
4.4. Densidade tica	45
4.5. Caracterização Físico-Química	46
4.5.1. Intumescimento	46
4.5.2. Microscopia Eletrônica de Varredura	47
4.5.3. Propriedades Mecânicas do Hidrogel PVA/Ch	49
4.5.4. ngulo de Contato	53
4.5.5. Espectroscopia no Infravermelho	53
4.6. Caracterização Bioquímica	56
4.6.1. Adsorção Protéica	56
4.6.1.1. Marcação de Proteínas com ¹²⁵ I	56
4.6.1.2. Adsorção de Proteína	56
4.6.2. Liberação de Fármaco	57
4.6.3. Ensaio de Citotoxicidade	59

INDICE

LISTA DE FIGURAS	vii
LISTA DE TABELAS	x
LISTA DE ABREVIACOES	xi
RESUMO	xii
ABSTRACT	xiv
1. INTRODUÇÃO	01
1.1. Utilização de polímeros no tratamento de queimados	08
1.2. Técnicas de obtenção de membranas poliméricas	12
1.3. Sistema de liberação de fármacos para o tratamento de queimados	19
1.4. Generalidades sobre a quitosana	21
1.5. Poli(lcool vinílico): Principais aplicações biomédicas	25
1.6. Aplicações da blenda Poli(lcool vinílico) (PVA)/Quitosana (Ch)	26
2. FENÔMENO DE TRANSPORTE EM MEMBRANAS POLIMÉRICAS	27
3. OBJETIVOS	40
4. EXPERIMENTAL	41
4.1. Preparo de memb. pela técnica de inversão de fase induzida pelo pH do meio	41
4.2. Preparo de memb. pela técnica de evaporação do solvente (“casting-out”)	45
4.3. Incorporação do nitrofural nas membrana de PVA/Ch	45
4.4. Densidade tica	45
4.5. Caracterização Físico-Química	46
4.5.1. Intumescimento	46
4.5.2. Microscopia Eletrônica de Varredura	47
4.5.3. Propriedades Mecânicas do Hidrogel PVA/Ch	49
4.5.4. ngulo de Contato	53
4.5.5. Espectroscopia no Infravermelho	53
4.6. Caracterização Bioquímica	56
4.6.1. Adsorção Protéica	56
4.6.1.1. Marcação de Proteínas com ¹²⁵ I	56
4.6.1.2. Adsorção de Proteína	56
4.6.2. Liberação de Fármaco	57
4.6.3. Ensaio de Citotoxicidade	59

INDICE

LISTA DE FIGURAS	vii
LISTA DE TABELAS	x
LISTA DE ABREVIACOES	xi
RESUMO	xii
ABSTRACT	xiv
1. INTRODUÇÃO	01
1.1. Utilização de polímeros no tratamento de queimados	08
1.2. Técnicas de obtenção de membranas poliméricas	12
1.3. Sistema de liberação de fármacos para o tratamento de queimados	19
1.4. Generalidades sobre a quitosana	21
1.5. Poli(lcool vinílico): Principais aplicações biomédicas	25
1.6. Aplicações da blenda Poli(lcool vinílico) (PVA)/Quitosana (Ch)	26
2. FENÔMENO DE TRANSPORTE EM MEMBRANAS POLIMÉRICAS	27
3. OBJETIVOS	40
4. EXPERIMENTAL	41
4.1. Preparo de memb. pela técnica de inversão de fase induzida pelo pH do meio	41
4.2. Preparo de memb. pela técnica de evaporação do solvente (“casting-out”)	45
4.3. Incorporação do nitrofural nas membrana de PVA/Ch	45
4.4. Densidade tica	45
4.5. Caracterização Físico-Química	46
4.5.1. Intumescimento	46
4.5.2. Microscopia Eletrônica de Varredura	47
4.5.3. Propriedades Mecânicas do Hidrogel PVA/Ch	49
4.5.4. ngulo de Contato	53
4.5.5. Espectroscopia no Infravermelho	53
4.6. Caracterização Bioquímica	56
4.6.1. Adsorção Protéica	56
4.6.1.1. Marcação de Proteínas com ¹²⁵ I	56
4.6.1.2. Adsorção de Proteína	56
4.6.2. Liberação de Fármaco	57
4.6.3. Ensaio de Citotoxicidade	59

5.	RESULTADOS E DISCUSSÕES	62
5.1.	Caracterização Físico-Química	62
5.1.1.	Análise por ATR/FTIR	62
5.1.2.	Densidade Ótica	67
5.1.3.	Microscopia Eletrônica de Varredura	70
5.1.4.	Propriedades Mecânicas do Hidrogel PVA/Ch	76
5.1.5.	Ângulo de Contato	81
5.1.6.	Intumescimento	89
5.2.	Caracterização Bioquímica	102
5.2.1.	Adsorção Protéica Sérica	102
5.2.2.	Liberção da Nitrofurazona	104
5.2.3.	Citotoxicidade	110
6.	CONCLUSÃO	112
7.	SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS	114
8.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	116

5.	RESULTADOS E DISCUSSÕES	62
5.1.	Caracterização Físico-Química	62
5.1.1.	Análise por ATR/FTIR	62
5.1.2.	Densidade Ótica	67
5.1.3.	Microscopia Eletrônica de Varredura	70
5.1.4.	Propriedades Mecânicas do Hidrogel PVA/Ch	76
5.1.5.	Ângulo de Contato	81
5.1.6.	Intumescimento	89
5.2.	Caracterização Bioquímica	102
5.2.1.	Adsorção Protéica Sérica	102
5.2.2.	Liberção da Nitrofurazona	104
5.2.3.	Citotoxicidade	110
6.	CONCLUSÃO	112
7.	SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS	114
8.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	116

5.	RESULTADOS E DISCUSSÕES	62
5.1.	Caracterização Físico-Química	62
5.1.1.	Análise por ATR/FTIR	62
5.1.2.	Densidade Ótica	67
5.1.3.	Microscopia Eletrônica de Varredura	70
5.1.4.	Propriedades Mecânicas do Hidrogel PVA/Ch	76
5.1.5.	Ângulo de Contato	81
5.1.6.	Intumescimento	89
5.2.	Caracterização Bioquímica	102
5.2.1.	Adsorção Protéica Sérica	102
5.2.2.	Liberção da Nitrofurazona	104
5.2.3.	Citotoxicidade	110
6.	CONCLUSÃO	112
7.	SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS	114
8.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	116

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Esquema da estrutura da pele humana	03
Figura 2. Transformações químicas envolvidas na pele após exposição solar	04
Figura 3. Ilustração do comportamento tecidual em relação à queimadura	07
Figura 4. Exemplo de reticulação química e física	11
Figura 5. Diagrama de fase	13
Figura 6. Diagrama de fase ternário	16
Figura 7. Representação de um banho coagulante	17
Figura 8. Representação de um banho coagulante na formação de poros	18
Figura 9. Liberação de fármacos	20
Figura 10. Estrutura da quitina, quitosana e celulose	23
Figura 11. Fluxograma da obtenção da quitina e quitosana	24
Figura 12. Estrutura do poli(álcool vinílico)	26
Figura 13. Ilustração do percurso do líquido na membrana	29
Figura 14. Ilustração do percurso do líquido na membrana	32
Figura 15. Liofilizador	42
Figura 16. Diagrama ilustrativo da liofilização	43
Figura 17. Ilustração do processo de inversão de fase induzido pelo pH	44
Figura 18. Equipamento de Microscopia Eletrônica de Varredura	48
Figura 19. Equipamento para análises de TMA	50
Figura 20. Procedimento para obtenção do Módulo de Young	51
Figura 21. Equipamento para análise de tração	52
Figura 22. Exemplo de medida do ângulo de contato	54
Figura 23. Ilustração interna do ATR/FTIR	55

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Esquema da estrutura da pele humana	03
Figura 2. Transformações químicas envolvidas na pele após exposição solar	04
Figura 3. Ilustração do comportamento tecidual em relação à queimadura	07
Figura 4. Exemplo de reticulação química e física	11
Figura 5. Diagrama de fase	13
Figura 6. Diagrama de fase ternário	16
Figura 7. Representação de um banho coagulante	17
Figura 8. Representação de um banho coagulante na formação de poros	18
Figura 9. Liberação de fármacos	20
Figura 10. Estrutura da quitina, quitosana e celulose	23
Figura 11. Fluxograma da obtenção da quitina e quitosana	24
Figura 12. Estrutura do poli(álcool vinílico)	26
Figura 13. Ilustração do percurso do líquido na membrana	29
Figura 14. Ilustração do percurso do líquido na membrana	32
Figura 15. Liofilizador	42
Figura 16. Diagrama ilustrativo da liofilização	43
Figura 17. Ilustração do processo de inversão de fase induzido pelo pH	44
Figura 18. Equipamento de Microscopia Eletrônica de Varredura	48
Figura 19. Equipamento para análises de TMA	50
Figura 20. Procedimento para obtenção do Módulo de Young	51
Figura 21. Equipamento para análise de tração	52
Figura 22. Exemplo de medida do ângulo de contato	54
Figura 23. Ilustração interna do ATR/FTIR	55

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Esquema da estrutura da pele humana	03
Figura 2. Transformações químicas envolvidas na pele após exposição solar	04
Figura 3. Ilustração do comportamento tecidual em relação à queimadura	07
Figura 4. Exemplo de reticulação química e física	11
Figura 5. Diagrama de fase	13
Figura 6. Diagrama de fase ternário	16
Figura 7. Representação de um banho coagulante	17
Figura 8. Representação de um banho coagulante na formação de poros	18
Figura 9. Liberação de fármacos	20
Figura 10. Estrutura da quitina, quitosana e celulose	23
Figura 11. Fluxograma da obtenção da quitina e quitosana	24
Figura 12. Estrutura do poli(álcool vinílico)	26
Figura 13. Ilustração do percurso do líquido na membrana	29
Figura 14. Ilustração do percurso do líquido na membrana	32
Figura 15. Liofilizador	42
Figura 16. Diagrama ilustrativo da liofilização	43
Figura 17. Ilustração do processo de inversão de fase induzido pelo pH	44
Figura 18. Equipamento de Microscopia Eletrônica de Varredura	48
Figura 19. Equipamento para análises de TMA	50
Figura 20. Procedimento para obtenção do Módulo de Young	51
Figura 21. Equipamento para análise de tração	52
Figura 22. Exemplo de medida do ângulo de contato	54
Figura 23. Ilustração interna do ATR/FTIR	55

Figura 24. Cella de PTFE	58
Figura 25. Teste de Citotoxicidade	61
Figura 26. Espectro ATR/FTIR da quitina, quitosana e PVA	64
Figura 27. Espectro da membranas PVA/Ch com adição de NaCl	65
Figura 28. Espectro da membranas PVA/Ch sem adição de NaCl	66
Figura 29. Densidade Ótica	68
Figura 30. Ilustração da formação de agregados pelo processo de separação de fase	69
Figura 31. Micrografia das blendas PVA/Ch (sem adição de NaCl)	71
Figura 32. Micrografia das blendas PVA/Ch (sem adição de NaCl)	72
Figura 33. Micrografia das blendas PVA/Ch (com adição de NaCl)	73
Figura 34. Micrografia das blendas PVA/Ch (com adição de NaCl)	74
Figura 35. Viscosidade das membranas PVA/Ch sem adição de NaCl	75
Figura 36. Deformação <i>versus</i> Tensão das blendas	78
Figura 37. Micrografia das blendas PVA/Ch (com adição de NaCl)	79
Figura 38. Módulo de Young <i>versus</i> % de PVA	80
Figura 39. Ângulo de contato do PVA puro	84
Figura 40. Ângulo de contato da blenda PVA/Ch 20%	85
Figura 41. Ângulo de contato da blenda PVA/Ch 30%	86
Figura 42. Ângulo de contato da blenda PVA/Ch 50%	87
Figura 43. Energia livre de superfície de sólidos γ_c <i>versus</i> % PVA	88
Figura 44. Influência de pH no coeficiente de difusão nas blendas (casting-out), 37°C	94
Figura 45. Influência de pH no coeficiente de difusão nas blendas (sem adição de NaCl), 37°C	95
Figura 46. Influência de pH no coeficiente de difusão nas blendas (com adição de NaCl), 37°C	96
Figura 47. Coeficiente de difusão <i>versus</i> a% PVA das blendas com NaCl, à 37 e 25°C	97
Figura 48. Coeficiente de difusão <i>versus</i> a% PVA das blendas sem NaCl, à 37 e 25°C	98

Figura 24. Cella de PTFE	58
Figura 25. Teste de Citotoxicidade	61
Figura 26. Espectro ATR/FTIR da quitina, quitosana e PVA	64
Figura 27. Espectro da membranas PVA/Ch com adição de NaCl	65
Figura 28. Espectro da membranas PVA/Ch sem adição de NaCl	66
Figura 29. Densidade Ótica	68
Figura 30. Ilustração da formação de agregados pelo processo de separação de fase	69
Figura 31. Micrografia das blendas PVA/Ch (sem adição de NaCl)	71
Figura 32. Micrografia das blendas PVA/Ch (sem adição de NaCl)	72
Figura 33. Micrografia das blendas PVA/Ch (com adição de NaCl)	73
Figura 34. Micrografia das blendas PVA/Ch (com adição de NaCl)	74
Figura 35. Viscosidade das membranas PVA/Ch sem adição de NaCl	75
Figura 36. Deformação <i>versus</i> Tensão das blendas	78
Figura 37. Micrografia das blendas PVA/Ch (com adição de NaCl)	79
Figura 38. Módulo de Young <i>versus</i> % de PVA	80
Figura 39. Ângulo de contato do PVA puro	84
Figura 40. Ângulo de contato da blenda PVA/Ch 20%	85
Figura 41. Ângulo de contato da blenda PVA/Ch 30%	86
Figura 42. Ângulo de contato da blenda PVA/Ch 50%	87
Figura 43. Energia livre de superfície de sólidos γ_c <i>versus</i> % PVA	88
Figura 44. Influência de pH no coeficiente de difusão nas blendas (casting-out), 37°C	94
Figura 45. Influência de pH no coeficiente de difusão nas blendas (sem adição de NaCl), 37°C	95
Figura 46. Influência de pH no coeficiente de difusão nas blendas (com adição de NaCl), 37°C	96
Figura 47. Coeficiente de difusão <i>versus</i> a% PVA das blendas com NaCl, à 37 e 25°C	97
Figura 48. Coeficiente de difusão <i>versus</i> a% PVA das blendas sem NaCl, à 37 e 25°C	98

Figura 24. Cella de PTFE	58
Figura 25. Teste de Citotoxicidade	61
Figura 26. Espectro ATR/FTIR da quitina, quitosana e PVA	64
Figura 27. Espectro da membranas PVA/Ch com adição de NaCl	65
Figura 28. Espectro da membranas PVA/Ch sem adição de NaCl	66
Figura 29. Densidade Ótica	68
Figura 30. Ilustração da formação de agregados pelo processo de separação de fase	69
Figura 31. Micrografia das blendas PVA/Ch (sem adição de NaCl)	71
Figura 32. Micrografia das blendas PVA/Ch (sem adição de NaCl)	72
Figura 33. Micrografia das blendas PVA/Ch (com adição de NaCl)	73
Figura 34. Micrografia das blendas PVA/Ch (com adição de NaCl)	74
Figura 35. Viscosidade das membranas PVA/Ch sem adição de NaCl	75
Figura 36. Deformação <i>versus</i> Tensão das blendas	78
Figura 37. Micrografia das blendas PVA/Ch (com adição de NaCl)	79
Figura 38. Módulo de Young <i>versus</i> % de PVA	80
Figura 39. Ângulo de contato do PVA puro	84
Figura 40. Ângulo de contato da blenda PVA/Ch 20%	85
Figura 41. Ângulo de contato da blenda PVA/Ch 30%	86
Figura 42. Ângulo de contato da blenda PVA/Ch 50%	87
Figura 43. Energia livre de superfície de sólidos γ_c <i>versus</i> % PVA	88
Figura 44. Influência de pH no coeficiente de difusão nas blendas (casting-out), 37°C	94
Figura 45. Influência de pH no coeficiente de difusão nas blendas (sem adição de NaCl), 37°C	95
Figura 46. Influência de pH no coeficiente de difusão nas blendas (com adição de NaCl), 37°C	96
Figura 47. Coeficiente de difusão <i>versus</i> a% PVA das blendas com NaCl, à 37 e 25°C	97
Figura 48. Coeficiente de difusão <i>versus</i> a% PVA das blendas sem NaCl, à 37 e 25°C	98

Figura 49. Coeficiente de difusão <i>versus</i> a% PVA das blendas por CO, à 37 e 25°C	99
Figura 50. Gráfico da energia de ativação das blendas <i>versus</i> % de PVA	100
Figura 51. Adsorção protéica das blendas a 37°C	103
Figura 52. Mecanismos cintéticos de liberação de fármacos	107
Figura 53. Curva de calibração da Nitrofurazona	108
Figura 54. Liberação de fármacos das blendas a 37°C	109
Figura 55. Ensaio de citotoxicidade	111

Figura 49. Coeficiente de difusão <i>versus</i> a% PVA das blendas por CO, à 37 e 25°C	99
Figura 50. Gráfico da energia de ativação das blendas <i>versus</i> % de PVA	100
Figura 51. Adsorção protéica das blendas a 37°C	103
Figura 52. Mecanismos cintéticos de liberação de fármacos	107
Figura 53. Curva de calibração da Nitrofurazona	108
Figura 54. Liberação de fármacos das blendas a 37°C	109
Figura 55. Ensaio de citotoxicidade	111

Figura 49. Coeficiente de difusão <i>versus</i> a% PVA das blendas por CO, à 37 e 25°C	99
Figura 50. Gráfico da energia de ativação das blendas <i>versus</i> % de PVA	100
Figura 51. Adsorção protéica das blendas a 37°C	103
Figura 52. Mecanismos cintéticos de liberação de fármacos	107
Figura 53. Curva de calibração da Nitrofurazona	108
Figura 54. Liberação de fármacos das blendas a 37°C	109
Figura 55. Ensaio de citotoxicidade	111

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Ocorrência e origem da quitosana	22
Tabela 2. Matéria prima utilizada na obtenção da quitosana	22
Tabela 3. Valores de $\sin np/2$ obtidos no gráfico de seno	34
Tabela 4. Dependência entre o tipo de transporte e o pH das membranas de PVA/Ch	101
Tabela 5. Dependência do expoente n de liberação e % de PVA	106

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Ocorrência e origem da quitosana	22
Tabela 2. Matéria prima utilizada na obtenção da quitosana	22
Tabela 3. Valores de $\sin n\pi/2$ obtidos no gráfico de seno	34
Tabela 4. Dependência entre o tipo de transporte e o pH das membranas de PVA/Ch	101
Tabela 5. Dependência do expoente n de liberação e % de PVA	106

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Ocorrência e origem da quitosana	22
Tabela 2. Matéria prima utilizada na obtenção da quitosana	22
Tabela 3. Valores de $\sin n\pi/2$ obtidos no gráfico de seno	34
Tabela 4. Dependência entre o tipo de transporte e o pH das membranas de PVA/Ch	101
Tabela 5. Dependência do expoente n de liberação e % de PVA	106

LISTA DE ABREVIACÕES

PVA	Poli (álcool vinílico).
Ch	Quitosana.
UV	Ultra Violeta.
NIPS	Indução de Inversão de Fase por não-Solvente.
TIPS	Separação de Fase por Indução Térmica.
PI	Separação de Fase através da Precipitação por Imersão.
PBS	Solução Tampão Salina – Fosfato.
DO	Densidade Ótica.
MEV	Microscopia Eletrônica de Varredura.
TMA	Análise Termomecânica.
ATR/FTIR	Reflexão Total Atenuada/ Espectroscopia no Infravermelho com Transformadas de Fourier.
HSA	Albumina de Soro Humano.
HFb	Fibrinogênio Humano.
PTFE	poli(tetrafluoretileno).

LISTA DE ABREVIACÕES

PVA	Poli (álcool vinílico).
Ch	Quitosana.
UV	Ultra Violeta.
NIPS	Indução de Inversão de Fase por não-Solvente.
TIPS	Separação de Fase por Indução Térmica.
PI	Separação de Fase através da Precipitação por Imersão.
PBS	Solução Tampão Salina – Fosfato.
DO	Densidade Ótica.
MEV	Microscopia Eletrônica de Varredura.
TMA	Análise Termomecânica.
ATR/FTIR	Reflexão Total Atenuada/ Espectroscopia no Infravermelho com Transformadas de Fourier.
HSA	Albumina de Soro Humano.
HFb	Fibrinogênio Humano.
PTFE	poli(tetrafluoretileno).

LISTA DE ABREVIACÕES

PVA	Poli (álcool vinílico).
Ch	Quitosana.
UV	Ultra Violeta.
NIPS	Indução de Inversão de Fase por não-Solvente.
TIPS	Separação de Fase por Indução Térmica.
PI	Separação de Fase através da Precipitação por Imersão.
PBS	Solução Tampão Salina – Fosfato.
DO	Densidade Ótica.
MEV	Microscopia Eletrônica de Varredura.
TMA	Análise Termomecânica.
ATR/FTIR	Reflexão Total Atenuada/ Espectroscopia no Infravermelho com Transformadas de Fourier.
HSA	Albumina de Soro Humano.
HFb	Fibrinogênio Humano.
PTFE	poli(tetrafluoretileno).

Resumo

O propósito desta pesquisa foi preparar e caracterizar hidrogéis porosos para aplicações biomédicas. O sistema estudado está baseado na blenda polimérica de poli(álcool vinílico)/quitosana (PVA/Ch), desenvolvida através do processo de separação de fase induzido pelo pH. Os hidrogéis de PVA/Ch foram caracterizados físico-quimicamente por microscopia eletrônica de varredura (MEV), espectroscopia no infravermelho (ATR-FTIR), ângulo de contato e medidas de intumescimento. A cinética de sorção de água nas membranas de PVA/Ch foi utilizada para determinar o coeficiente de difusão e as propriedades de transporte nas membranas de PVA/Ch de acordo com a lei de Fick. A energia livre de superfície (γ_c) foi determinada a partir de medidas do ângulo de contato. As propriedades de biocompatibilidade das membranas PVA/Ch foram avaliadas "in vitro" por ensaios de adsorção de albumina (HSA) e fibrinogênio (HSFb). A viabilidade das células (citotoxicidade) foi estudada através do ensaio de supressão de colônias (células CHO-K). Nitrofurazona, um antibiótico tópico, foi incorporado nas membranas de PVA/Ch sendo os ensaios de liberação do fármaco estudado em solução tampão fosfato (PBS) no intervalo de pH 2,0–9,0, respectivamente. Observou-se uma dependência entre a energia livre de superfície (γ_c) e a composição das membranas de PVA/Ch. O coeficiente de difusão de água em pH 7,4 aumenta com o conteúdo de PVA nas membranas de PVA/Ch indicando que as moléculas de água possuem um alto grau de mobilidade translacional. O intumescimento das membranas de PVA/Ch em PBS dependeu significativamente do pH devido à natureza iônica da quitosana. Os resultados de liberação da nitrofurazona das membranas de PVA/Ch obedecem uma cinética de liberação de ordem-zero nas condições "in vitro" estudadas. O mecanismo de liberação do fármaco parece ocorrer devido à difusão através das membranas de PVA/Ch intumescidas em solução PBS. Observou-se uma diminuição na adsorção de HSFb e um aumento na adsorção de HSA nas membranas de PVA/Ch bem como a existência de um certo intervalo de energia livre de superfície

Resumo

O propósito desta pesquisa foi preparar e caracterizar hidrogéis porosos para aplicações biomédicas. O sistema estudado está baseado na blenda polimérica de poli(álcool vinílico)/quitosana (PVA/Ch), desenvolvida através do processo de separação de fase induzido pelo pH. Os hidrogéis de PVA/Ch foram caracterizados físico-quimicamente por microscopia eletrônica de varredura (MEV), espectroscopia no infravermelho (ATR-FTIR), ângulo de contato e medidas de intumescimento. A cinética de sorção de água nas membranas de PVA/Ch foi utilizada para determinar o coeficiente de difusão e as propriedades de transporte nas membranas de PVA/Ch de acordo com a lei de Fick. A energia livre de superfície (γ_c) foi determinada a partir de medidas do ângulo de contato. As propriedades de biocompatibilidade das membranas PVA/Ch foram avaliadas "in vitro" por ensaios de adsorção de albumina (HSA) e fibrinogênio (HSFb). A viabilidade das células (citotoxicidade) foi estudada através do ensaio de supressão de colônias (células CHO-K). Nitrofurazona, um antibiótico tópico, foi incorporado nas membranas de PVA/Ch sendo os ensaios de liberação do fármaco estudado em solução tampão fosfato (PBS) no intervalo de pH 2,0–9,0, respectivamente. Observou-se uma dependência entre a energia livre de superfície (γ_c) e a composição das membranas de PVA/Ch. O coeficiente de difusão de água em pH 7,4 aumenta com o conteúdo de PVA nas membranas de PVA/Ch indicando que as moléculas de água possuem um alto grau de mobilidade translacional. O intumescimento das membranas de PVA/Ch em PBS dependeu significativamente do pH devido à natureza iônica da quitosana. Os resultados de liberação da nitrofurazona das membranas de PVA/Ch obedecem uma cinética de liberação de ordem-zero nas condições "in vitro" estudadas. O mecanismo de liberação do fármaco parece ocorrer devido à difusão através das membranas de PVA/Ch intumescidas em solução PBS. Observou-se uma diminuição na adsorção de HSFb e um aumento na adsorção de HSA nas membranas de PVA/Ch bem como a existência de um certo intervalo de energia livre de superfície

Resumo

O propósito desta pesquisa foi preparar e caracterizar hidrogéis porosos para aplicações biomédicas. O sistema estudado está baseado na blenda polimérica de poli(álcool vinílico)/quitosana (PVA/Ch), desenvolvida através do processo de separação de fase induzido pelo pH. Os hidrogéis de PVA/Ch foram caracterizados físico-quimicamente por microscopia eletrônica de varredura (MEV), espectroscopia no infravermelho (ATR-FTIR), ângulo de contato e medidas de intumescimento. A cinética de sorção de água nas membranas de PVA/Ch foi utilizada para determinar o coeficiente de difusão e as propriedades de transporte nas membranas de PVA/Ch de acordo com a lei de Fick. A energia livre de superfície (γ_c) foi determinada a partir de medidas do ângulo de contato. As propriedades de biocompatibilidade das membranas PVA/Ch foram avaliadas "in vitro" por ensaios de adsorção de albumina (HSA) e fibrinogênio (HSFb). A viabilidade das células (citotoxicidade) foi estudada através do ensaio de supressão de colônias (células CHO-K). Nitrofurazona, um antibiótico tópico, foi incorporado nas membranas de PVA/Ch sendo os ensaios de liberação do fármaco estudado em solução tampão fosfato (PBS) no intervalo de pH 2,0–9,0, respectivamente. Observou-se uma dependência entre a energia livre de superfície (γ_c) e a composição das membranas de PVA/Ch. O coeficiente de difusão de água em pH 7,4 aumenta com o conteúdo de PVA nas membranas de PVA/Ch indicando que as moléculas de água possuem um alto grau de mobilidade translacional. O intumescimento das membranas de PVA/Ch em PBS dependeu significativamente do pH devido à natureza iônica da quitosana. Os resultados de liberação da nitrofurazona das membranas de PVA/Ch obedecem uma cinética de liberação de ordem-zero nas condições "in vitro" estudadas. O mecanismo de liberação do fármaco parece ocorrer devido à difusão através das membranas de PVA/Ch intumescidas em solução PBS. Observou-se uma diminuição na adsorção de HSFb e um aumento na adsorção de HSA nas membranas de PVA/Ch bem como a existência de um certo intervalo de energia livre de superfície

que poderá contribuir para a biocompatibilidade do material. Nos hidrogéis PVA/Ch os resultados obtidos neste trabalho sugerem que as membranas poderiam ser utilizadas no tratamento de pacientes com ulcerações na pele ocasionadas por queimaduras ou mobilidade restringida.

Palavras - Chave: poli(álcool vinílico), quitosana, hidrogéis porosos, citotoxicidade, separação de fase.

que poderá contribuir para a biocompatibilidade do material. Nos hidrogéis PVA/Ch os resultados obtidos neste trabalho sugerem que as membranas poderiam ser utilizadas no tratamento de pacientes com ulcerações na pele ocasionadas por queimaduras ou mobilidade restringida.

Palavras - Chave: poli(álcool vinílico), quitosana, hidrogéis porosos, citotoxicidade, separação de fase.

que poderá contribuir para a biocompatibilidade do material. Nos hidrogéis PVA/Ch os resultados obtidos neste trabalho sugerem que as membranas poderiam ser utilizadas no tratamento de pacientes com ulcerações na pele ocasionadas por queimaduras ou mobilidade restringida.

Palavras - Chave: poli(álcool vinílico), quitosana, hidrogéis porosos, citotoxicidade, separação de fase.

Abstract

The purpose of this research was to prepare and characterize porous hydrogels to biomedical applications. The studied system is based on the polymeric blend poly(vinyl alcohol)/Chitisan (PVA/Ch) developed by pH the induced phase separation. The PVA/Ch hydrogels were characterized by scanning electron microscopy (SEM), attenuated total reflectance-Fourier transform infrared (ATR-FTIR) spectroscopy, contact angle, and equilibrium swelling measurements. The water sorption kinetics in the PVA/Ch membranes were used to determinate the diffusion coefficient and transport properties in according to Fick's law. Contact angle data were evaluated for the determination of surface free energy (γ_c) of the PVA/Ch membranes. The biocompatible properties were evaluated by "*in vitro*" test as albumin (HSA) and fibrinogen (HSFb) adsorption. The cell viability (citotoxicity) was studied using colony supression assay (CHO-K, cell) method. Nitrofurazone, a topical antibiotic, was incorporated in the PVA/Ch membranes and drug permeation experiment was performed in phosphate buffer solution (PBS) in pH range of pH 2.0 - 9.0, respectively. A dependence was observed between the surface free energy (γ_c) and PVA membrane compositions. The water diffusion coefficients at pH 7.4 increased with increasing PVA content on the blends indicating that the water molecules still possess a high degree of trasnlational mobility and are not tightly bound in the PVA/Ch blend structure. The membranes swelling behaviors responded rapidly to the change in the enviromental pH condition due to the ionic nature of Ch. The results of nitrofurazone permeation demonstrate that with a PVA/Ch system, *in vitro*, a near zero-order release of the drug is observed. It appears that the mechanism of drug release may be due to diffusion through the swollen PVA/Ch membranes in the PBS solution. The diminution on the HSFb adsorption and increased adsorption of HSA for PVA/Ch membranes as well as

Abstract

The purpose of this research was to prepare and characterize porous hydrogels to biomedical applications. The studied system is based on the polymeric blend poly(vinyl alcohol)/Chitisan (PVA/Ch) developed by pH the induced phase separation. The PVA/Ch hydrogels were characterized by scanning electron microscopy (SEM), attenuated total reflectance-Fourier transform infrared (ATR-FTIR) spectroscopy, contact angle, and equilibrium swelling measurements. The water sorption kinetics in the PVA/Ch membranes were used to determinate the diffusion coefficient and transport properties in according to Fick's law. Contact angle data were evaluated for the determination of surface free energy (γ_c) of the PVA/Ch membranes. The biocompatible properties were evaluated by "*in vitro*" test as albumin (HSA) and fibrinogen (HSFb) adsorption. The cell viability (citotoxicity) was studied using colony supression assay (CHO-K, cell) method. Nitrofurazone, a topical antibiotic, was incorporated in the PVA/Ch membranes and drug permeation experiment was performed in phosphate buffer solution (PBS) in pH range of pH 2.0 - 9.0, respectively. A dependence was observed between the surface free energy (γ_c) and PVA membrane compositions. The water diffusion coefficients at pH 7.4 increased with increasing PVA content on the blends indicating that the water molecules still possess a high degree of trasnlational mobility and are not tightly bound in the PVA/Ch blend structure. The membranes swelling behaviors responded rapidly to the change in the enviromental pH condition due to the ionic nature of Ch. The results of nitrofurazone permeation demonstrate that with a PVA/Ch system, *in vitro*, a near zero-order release of the drug is observed. It appears that the mechanism of drug release may be due to diffusion through the swollen PVA/Ch membranes in the PBS solution. The diminution on the HSFb adsorption and increased adsorption of HSA for PVA/Ch membranes as well as

Abstract

The purpose of this research was to prepare and characterize porous hydrogels to biomedical applications. The studied system is based on the polymeric blend poly(vinyl alcohol)/Chitisan (PVA/Ch) developed by pH the induced phase separation. The PVA/Ch hydrogels were characterized by scanning electron microscopy (SEM), attenuated total reflectance-Fourier transform infrared (ATR-FTIR) spectroscopy, contact angle, and equilibrium swelling measurements. The water sorption kinetics in the PVA/Ch membranes were used to determinate the diffusion coefficient and transport properties in according to Fick's law. Contact angle data were evaluated for the determination of surface free energy (γ_c) of the PVA/Ch membranes. The biocompatible properties were evaluated by "*in vitro*" test as albumin (HSA) and fibrinogen (HSFb) adsorption. The cell viability (citotoxicity) was studied using colony supression assay (CHO-K, cell) method. Nitrofurazone, a topical antibiotic, was incorporated in the PVA/Ch membranes and drug permeation experiment was performed in phosphate buffer solution (PBS) in pH range of pH 2.0 - 9.0, respectively. A dependence was observed between the surface free energy (γ_c) and PVA membrane compositions. The water diffusion coefficients at pH 7.4 increased with increasing PVA content on the blends indicating that the water molecules still possess a high degree of trasnlational mobility and are not tightly bound in the PVA/Ch blend structure. The membranes swelling behaviors responded rapidly to the change in the enviromental pH condition due to the ionic nature of Ch. The results of nitrofurazone permeation demonstrate that with a PVA/Ch system, *in vitro*, a near zero-order release of the drug is observed. It appears that the mechanism of drug release may be due to diffusion through the swollen PVA/Ch membranes in the PBS solution. The diminution on the HSFb adsorption and increased adsorption of HSA for PVA/Ch membranes as well as

the existence of a certain range of surface free energies for an improved biocompatibility, hints that it must be due to the surface composition, molecular mobility of the hydrogel chains and interaction of the plasma proteins with water in PVA/Ch hydrogels. The results suggest that the PVA/Ch membranes will be used as wound dressings in the treatment of skin ulcerations in burned or patients with restricted mobility.

Key-words: poly(vinyl alcohol), chitosan, porous hydrogels, cytotoxicity, phase separation.

the existence of a certain range of surface free energies for an improved biocompatibility, hints that it must be due to the surface composition, molecular mobility of the hydrogel chains and interaction of the plasma proteins with water in PVA/Ch hydrogels. The results suggest that the PVA/Ch membranes will be used as wound dressings in the treatment of skin ulcerations in burned or patients with restricted mobility.

Key-words: poly(vinyl alcohol), chitosan, porous hydrogels, cytotoxicity, phase separation.

the existence of a certain range of surface free energies for an improved biocompatibility, hints that it must be due to the surface composition, molecular mobility of the hydrogel chains and interaction of the plasma proteins with water in PVA/Ch hydrogels. The results suggest that the PVA/Ch membranes will can be used as wound dressings in the treatment of skin ulcerations in burned or patients with restricted mobility.

Key-words: poly(vinyl alcohol), chitosan, porous hydrogels, cytotoxicity, phase separation.

I. INTRODUÇÃO

A pele é o maior órgão do corpo humano representando cerca de 15% do peso e uma área total de 2 m² no adulto. Sua espessura variável (1 – 4 mm) é condicionada ao fator etário e a região do corpo.

A pele humana é constituída por duas camadas: a epiderme, mais superficial, e a derme, conforme ilustra a Figura 1A.

A epiderme atua basicamente como estrutura de proteção mecânica e contra a perda de água. As células da epiderme são repostas continuamente, significando que as mitoses são frequentes neste tipo de tecido. As divisões celulares ocorrem na camada que está em íntimo contato com a lâmina basal. Essa camada recebe o nome de estrato basal ou germinativo. As novas células que se originam são empurradas para a superfície, formando o estrato espinhoso, no qual as células são vivas e ricas em desmossomos.

À medida que se aproximam da superfície do corpo, essas células passam a secretar queratina, uma proteína insolúvel em água, e acabam morrendo, passando a formar o estrato córneo, que é a camada mais externa da epiderme.

As células do estrato córneo são descamadas aos poucos e protegem a camada mais interna, formada por células vivas. O estrato córneo é mais espesso nas regiões do corpo onde o atrito é maior, como a sola do pé.

Na epiderme da pele localizam-se os melanócitos, células que produzem a melanina, o pigmento responsável pela cor da pele. O melanócito (Figura 1B) é uma célula grande, que emite prolongamento em direção à superfície da epiderme. Esses prolongamentos se insinuam entre as células epiteliais e mesmo dentro delas, introduzindo no citoplasma grânulos ricos em melanina.

I. INTRODUÇÃO

A pele é o maior órgão do corpo humano representando cerca de 15% do peso e uma área total de 2 m² no adulto. Sua espessura variável (1 – 4 mm) é condicionada ao fator etário e a região do corpo.

A pele humana é constituída por duas camadas: a epiderme, mais superficial, e a derme, conforme ilustra a Figura 1A.

A epiderme atua basicamente como estrutura de proteção mecânica e contra a perda de água. As células da epiderme são repostas continuamente, significando que as mitoses são frequentes neste tipo de tecido. As divisões celulares ocorrem na camada que está em íntimo contato com a lâmina basal. Essa camada recebe o nome de estrato basal ou germinativo. As novas células que se originam são empurradas para a superfície, formando o estrato espinhoso, no qual as células são vivas e ricas em desmossomos.

À medida que se aproximam da superfície do corpo, essas células passam a secretar queratina, uma proteína insolúvel em água, e acabam morrendo, passando a formar o estrato córneo, que é a camada mais externa da epiderme.

As células do estrato córneo são descamadas aos poucos e protegem a camada mais interna, formada por células vivas. O estrato córneo é mais espesso nas regiões do corpo onde o atrito é maior, como a sola do pé.

Na epiderme da pele localizam-se os melanócitos, células que produzem a melanina, o pigmento responsável pela cor da pele. O melanócito (Figura 1B) é uma célula grande, que emite prolongamento em direção à superfície da epiderme. Esses prolongamentos se insinuam entre as células epiteliais e mesmo dentro delas, introduzindo no citoplasma grânulos ricos em melanina.

I. INTRODUÇÃO

A pele é o maior órgão do corpo humano representando cerca de 15% do peso e uma área total de 2 m² no adulto. Sua espessura variável (1 – 4 mm) é condicionada ao fator etário e a região do corpo.

A pele humana é constituída por duas camadas: a epiderme, mais superficial, e a derme, conforme ilustra a Figura 1A.

A epiderme atua basicamente como estrutura de proteção mecânica e contra a perda de água. As células da epiderme são repostas continuamente, significando que as mitoses são frequentes neste tipo de tecido. As divisões celulares ocorrem na camada que está em íntimo contato com a lâmina basal. Essa camada recebe o nome de estrato basal ou germinativo. As novas células que se originam são empurradas para a superfície, formando o estrato espinhoso, no qual as células são vivas e ricas em desmossomos.

À medida que se aproximam da superfície do corpo, essas células passam a secretar queratina, uma proteína insolúvel em água, e acabam morrendo, passando a formar o estrato córneo, que é a camada mais externa da epiderme.

As células do estrato córneo são descamadas aos poucos e protegem a camada mais interna, formada por células vivas. O estrato córneo é mais espesso nas regiões do corpo onde o atrito é maior, como a sola do pé.

Na epiderme da pele localizam-se os melanócitos, células que produzem a melanina, o pigmento responsável pela cor da pele. O melanócito (Figura 1B) é uma célula grande, que emite prolongamento em direção à superfície da epiderme. Esses prolongamentos se insinuam entre as células epiteliais e mesmo dentro delas, introduzindo no citoplasma grânulos ricos em melanina.

A melanina é um filtro solar natural pois além de absorver os raios ultravioletas (UV) (amenizando sua energia) neutraliza suas substâncias químicas nocivas chamadas radicais livres, que se formam na pele após a lesão pela radiação UV.

A Figura 2 ilustra o complicado mecanismo químico envolvido na pele quando esta é submetida à luz solar¹.

Além dos melanócitos, estão também presentes na epiderme células mecanoreceptoras, denominadas células de Merkel. (Figura 1C). Na base dessas células existem terminações nervosas em forma de disco, que recebem e conduzem o estímulo mecânico ao sistema nervoso. Essas células são mais abundantes na palma das mãos e na sola dos pés.

A outra camada da pele, a derme, é cerca de 15 a 40 vezes mais espessa que a epiderme (Figura 2). Sua função é dar suporte e nutrição para as células da epiderme e nela estão localizadas as glândulas sebáceas, sudoríparas, folículos pilosos e musculatura associada a elas, vasos sanguíneos e terminações nervosas que nos permitem perceber pressão, dor, calor e frio.

As terminações nervosas podem ocorrer associadas ao folículo piloso ou de modo independente dele. É o caso dos corpúsculos de Krause (sensíveis ao toque e ao frio), Ruffini (sensíveis ao toque e ao calor), Vater-Pacini (sensíveis ao toque ou pressão). A Figura 1C ilustra a presença dos referidos corpúsculos na derme. Além destes corpúsculos, existem terminações nervosas livres que penetram na epiderme e que são responsáveis pela dor, e as células de Merkel, mecanoreceptoras, associadas a terminações nervosas em forma de disco, que também penetram na pele. Sob a derme dos mamíferos, existe ainda o tecido adiposo subcutâneo, ou hipoderme, que não faz parte da pele, mas lhe dá apoio.

A exposição direta da pele ao calor intenso, radiação eletromagnética de alta energia ou energia elétrica produz queimaduras, cuja gravidade está relacionada ao grau de aquecimento e duração da exposição. Os dois fatores que interferem com o resultado da lesão por queimadura são a profundidade e a área da superfície da pele afetada (Figura 3).

A melanina é um filtro solar natural pois além de absorver os raios ultravioletas (UV) (amenizando sua energia) neutraliza suas substâncias químicas nocivas chamadas radicais livres, que se formam na pele após a lesão pela radiação UV.

A Figura 2 ilustra o complicado mecanismo químico envolvido na pele quando esta é submetida à luz solar¹.

Além dos melanócitos, estão também presentes na epiderme células mecanoreceptoras, denominadas células de Merkel. (Figura 1C). Na base dessas células existem terminações nervosas em forma de disco, que recebem e conduzem o estímulo mecânico ao sistema nervoso. Essas células são mais abundantes na palma das mãos e na sola dos pés.

A outra camada da pele, a derme, é cerca de 15 a 40 vezes mais espessa que a epiderme (Figura 2). Sua função é dar suporte e nutrição para as células da epiderme e nela estão localizadas as glândulas sebáceas, sudoríparas, folículos pilosos e musculatura associada a elas, vasos sanguíneos e terminações nervosas que nos permitem perceber pressão, dor, calor e frio.

As terminações nervosas podem ocorrer associadas ao folículo piloso ou de modo independente dele. É o caso dos corpúsculos de Krause (sensíveis ao toque e ao frio), Ruffini (sensíveis ao toque e ao calor), Vater-Pacini (sensíveis ao toque ou pressão). A Figura 1C ilustra a presença dos referidos corpúsculos na derme. Além destes corpúsculos, existem terminações nervosas livres que penetram na epiderme e que são responsáveis pela dor, e as células de Merkel, mecanoreceptoras, associadas a terminações nervosas em forma de disco, que também penetram na pele. Sob a derme dos mamíferos, existe ainda o tecido adiposo subcutâneo, ou hipoderme, que não faz parte da pele, mas lhe dá apoio.

A exposição direta da pele ao calor intenso, radiação eletromagnética de alta energia ou energia elétrica produz queimaduras, cuja gravidade está relacionada ao grau de aquecimento e duração da exposição. Os dois fatores que interferem com o resultado da lesão por queimadura são a profundidade e a área da superfície da pele afetada (Figura 3).

A melanina é um filtro solar natural pois além de absorver os raios ultravioletas (UV) (amenizando sua energia) neutraliza suas substâncias químicas nocivas chamadas radicais livres, que se formam na pele após a lesão pela radiação UV.

A Figura 2 ilustra o complicado mecanismo químico envolvido na pele quando esta é submetida à luz solar¹.

Além dos melanócitos, estão também presentes na epiderme células mecanoreceptoras, denominadas células de Merkel. (Figura 1C). Na base dessas células existem terminações nervosas em forma de disco, que recebem e conduzem o estímulo mecânico ao sistema nervoso. Essas células são mais abundantes na palma das mãos e na sola dos pés.

A outra camada da pele, a derme, é cerca de 15 a 40 vezes mais espessa que a epiderme (Figura 2). Sua função é dar suporte e nutrição para as células da epiderme e nela estão localizadas as glândulas sebáceas, sudoríparas, folículos pilosos e musculatura associada a elas, vasos sanguíneos e terminações nervosas que nos permitem perceber pressão, dor, calor e frio.

As terminações nervosas podem ocorrer associadas ao folículo piloso ou de modo independente dele. É o caso dos corpúsculos de Krause (sensíveis ao toque e ao frio), Ruffini (sensíveis ao toque e ao calor), Vater-Pacini (sensíveis ao toque ou pressão). A Figura 1C ilustra a presença dos referidos corpúsculos na derme. Além destes corpúsculos, existem terminações nervosas livres que penetram na epiderme e que são responsáveis pela dor, e as células de Merkel, mecanoreceptoras, associadas a terminações nervosas em forma de disco, que também penetram na pele. Sob a derme dos mamíferos, existe ainda o tecido adiposo subcutâneo, ou hipoderme, que não faz parte da pele, mas lhe dá apoio.

A exposição direta da pele ao calor intenso, radiação eletromagnética de alta energia ou energia elétrica produz queimaduras, cuja gravidade está relacionada ao grau de aquecimento e duração da exposição. Os dois fatores que interferem com o resultado da lesão por queimadura são a profundidade e a área da superfície da pele afetada (Figura 3).

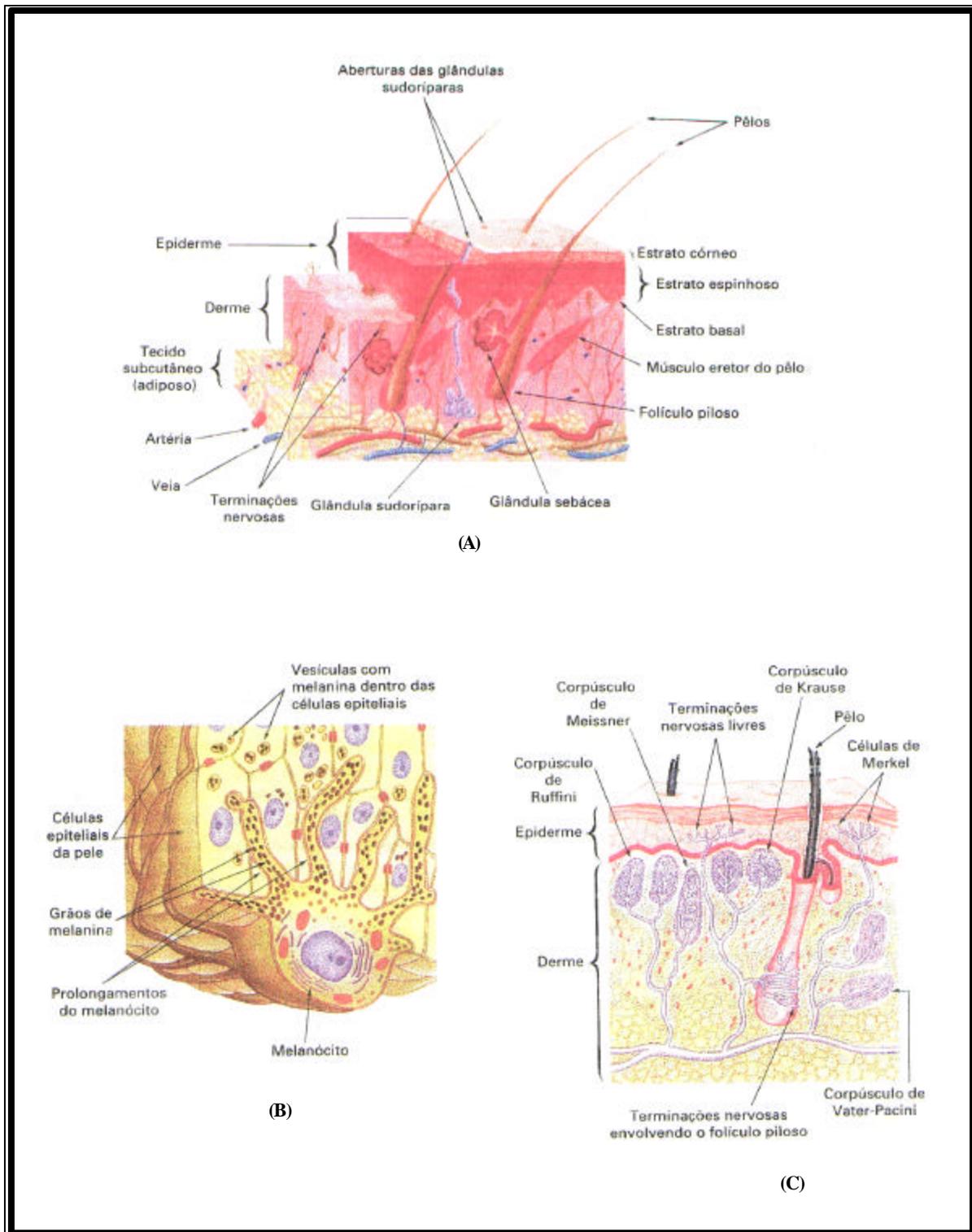


Figura 1. Esquema da estrutura da pele humana: Epiderme e derme (A), Melanócitos (B) e Terminações nervosas (C).

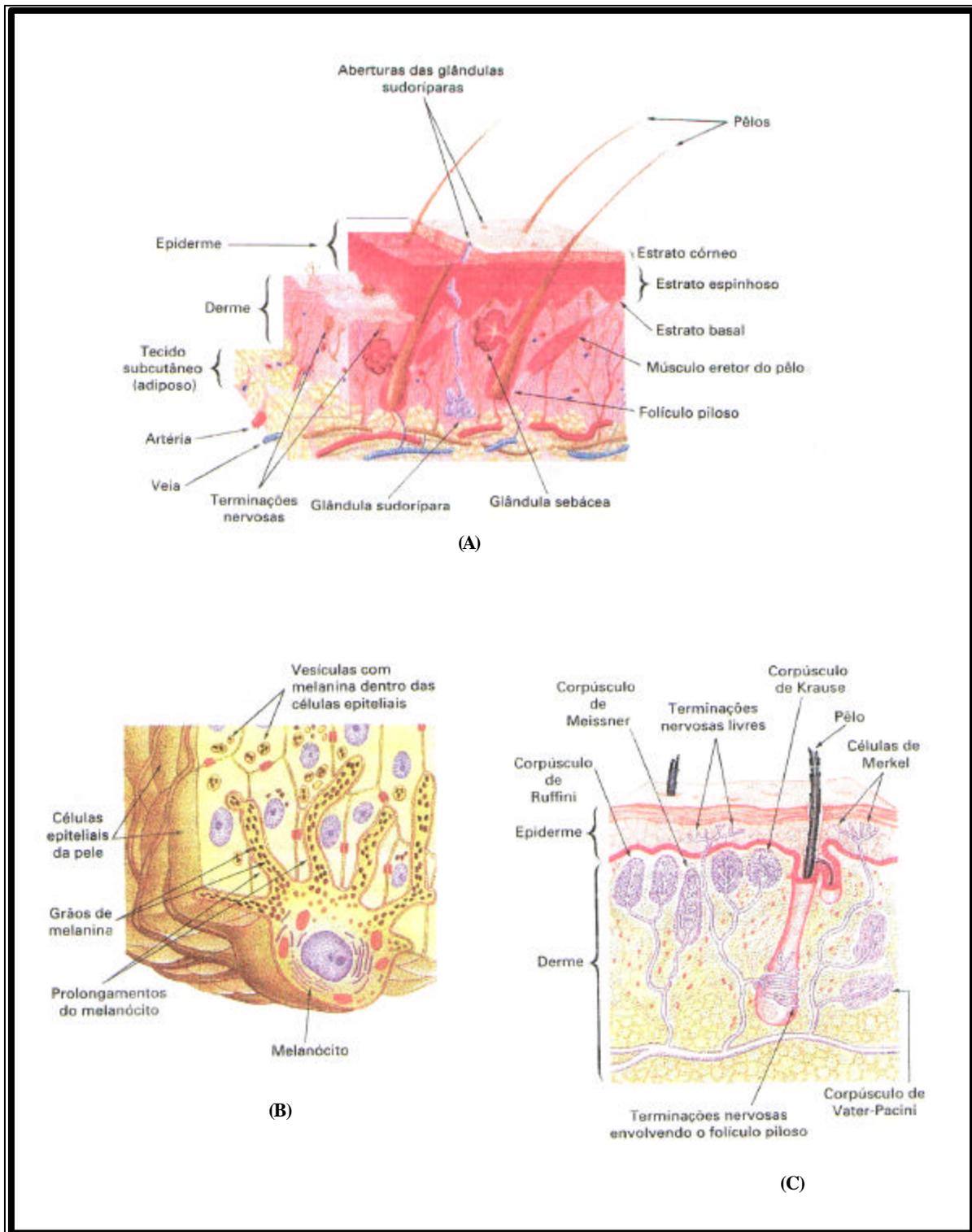


Figura 1. Esquema da estrutura da pele humana: Epiderme e derme (A), Melanócitos (B) e Terminações nervosas (C).

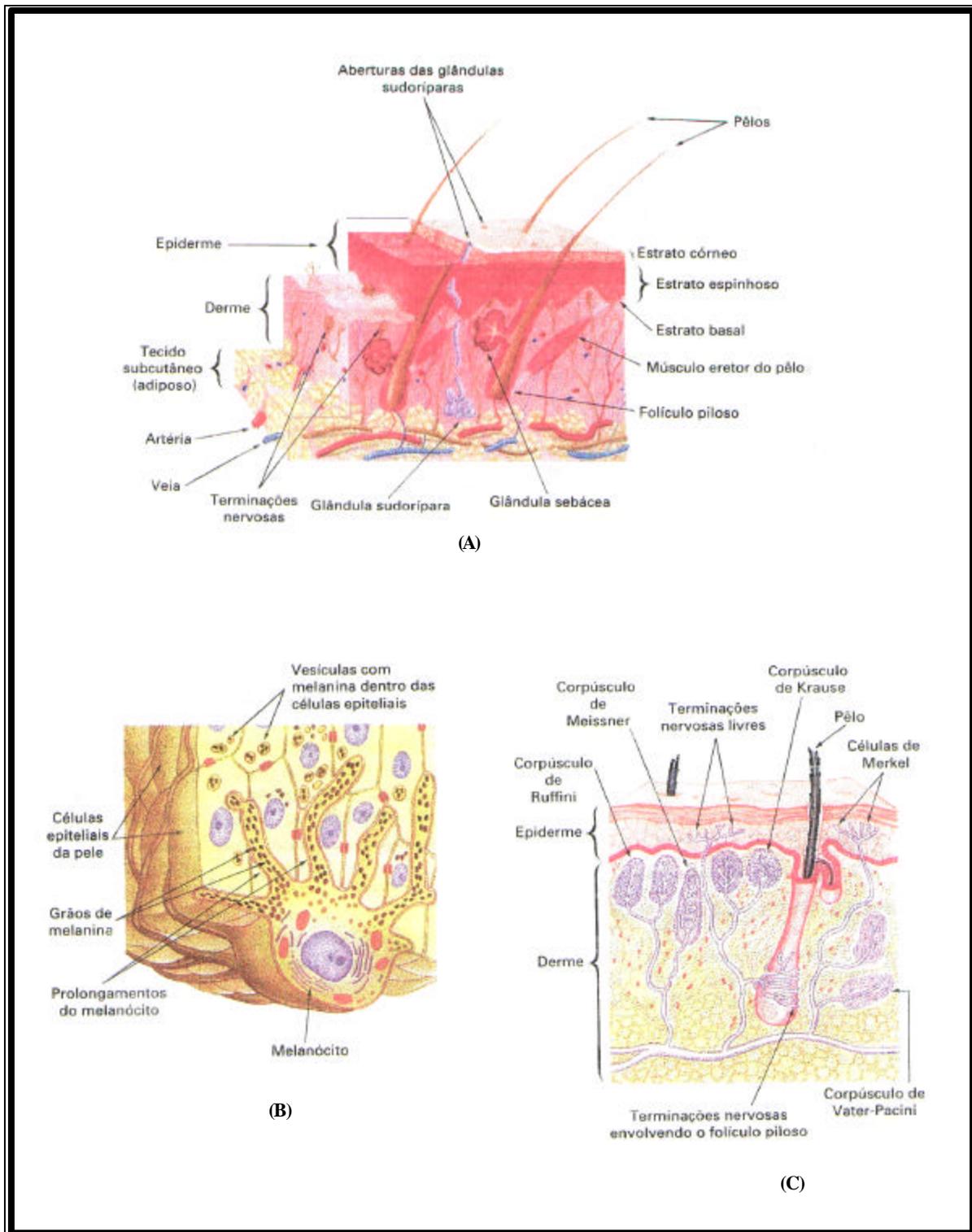


Figura 1. Esquema da estrutura da pele humana: Epiderme e derme (A), Melanócitos (B) e Terminações nervosas (C).

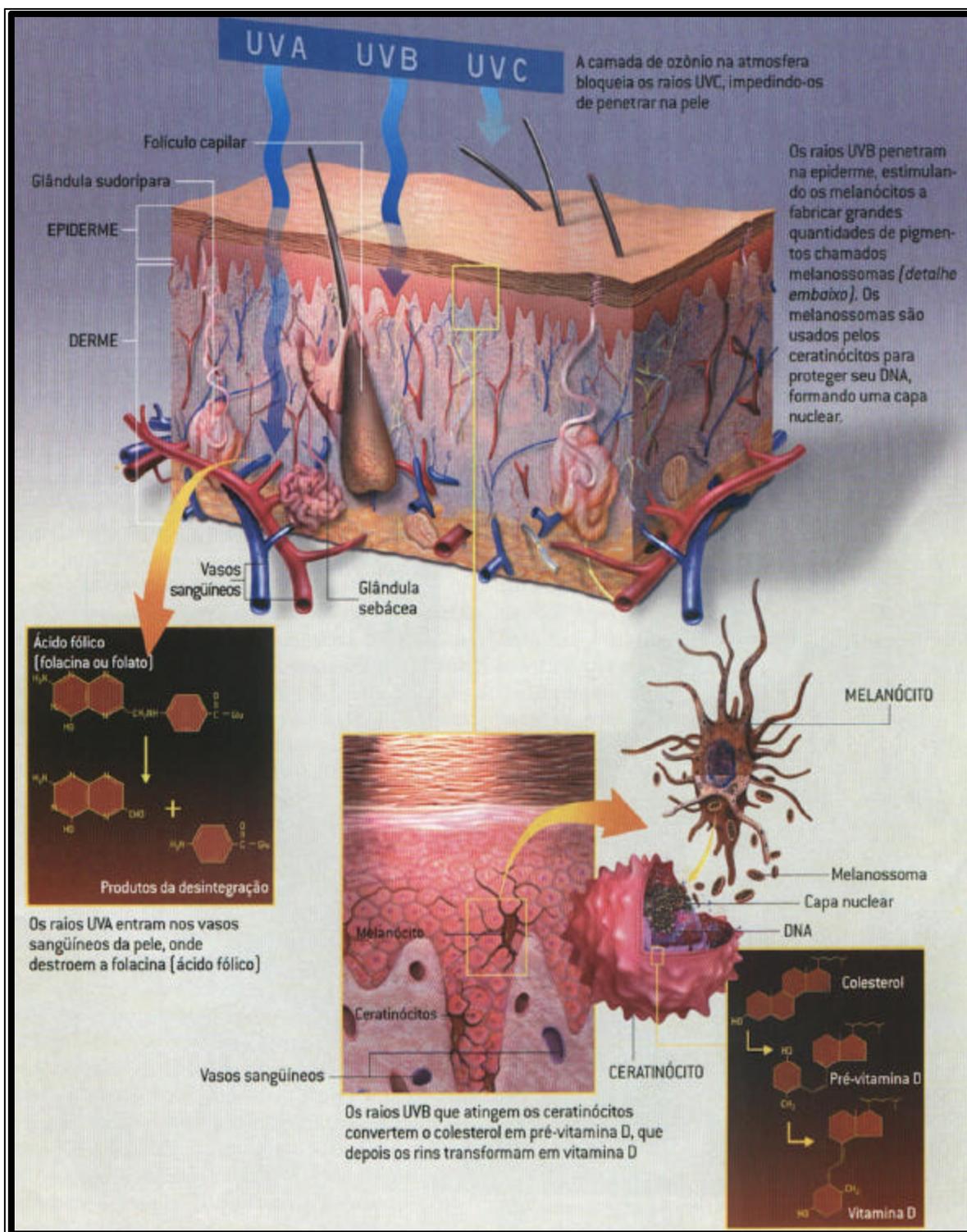


Figura 2. Transformações químicas envolvidas na pele após exposição à luz solar¹.

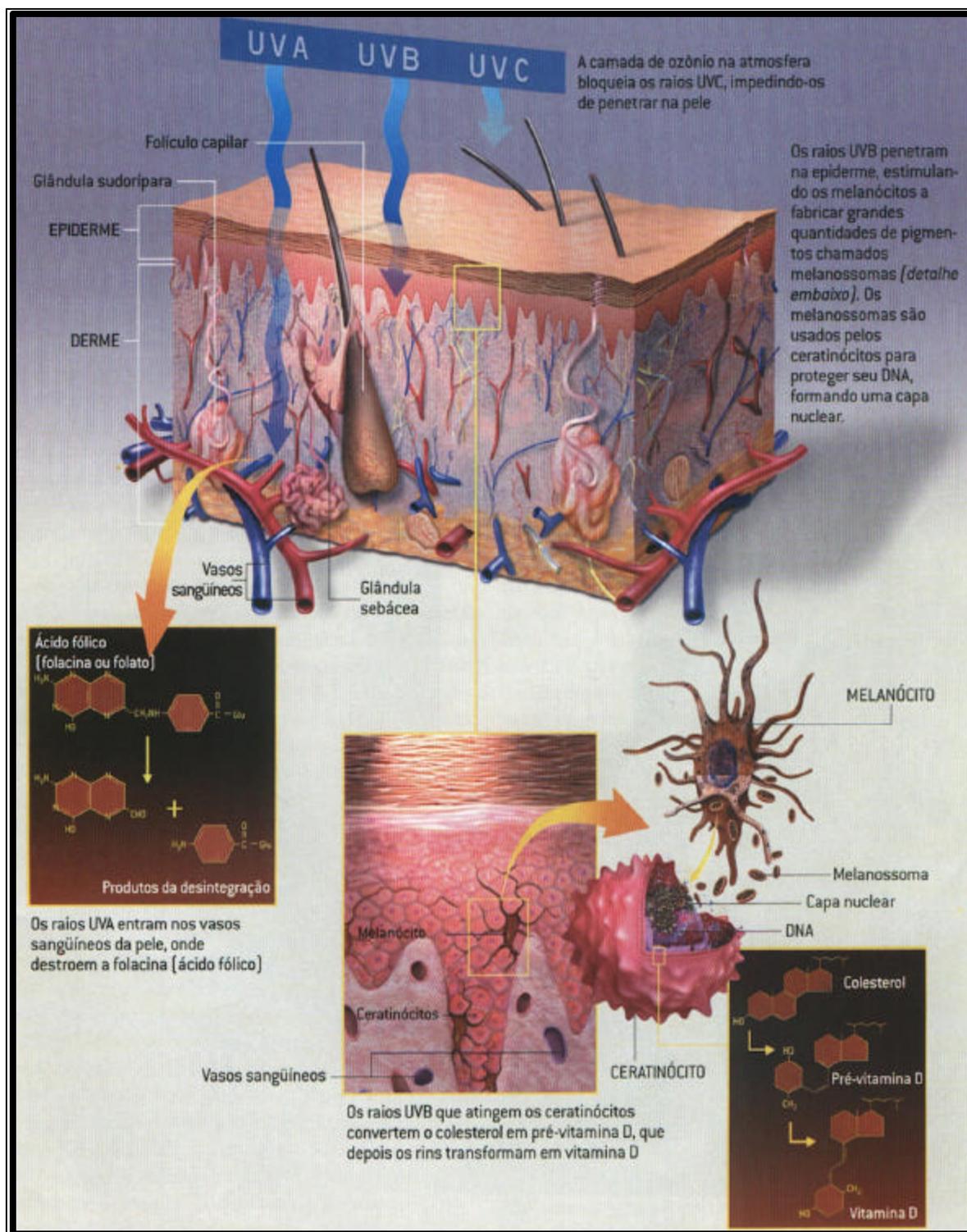


Figura 2. Transformações químicas envolvidas na pele após exposição à luz solar¹.

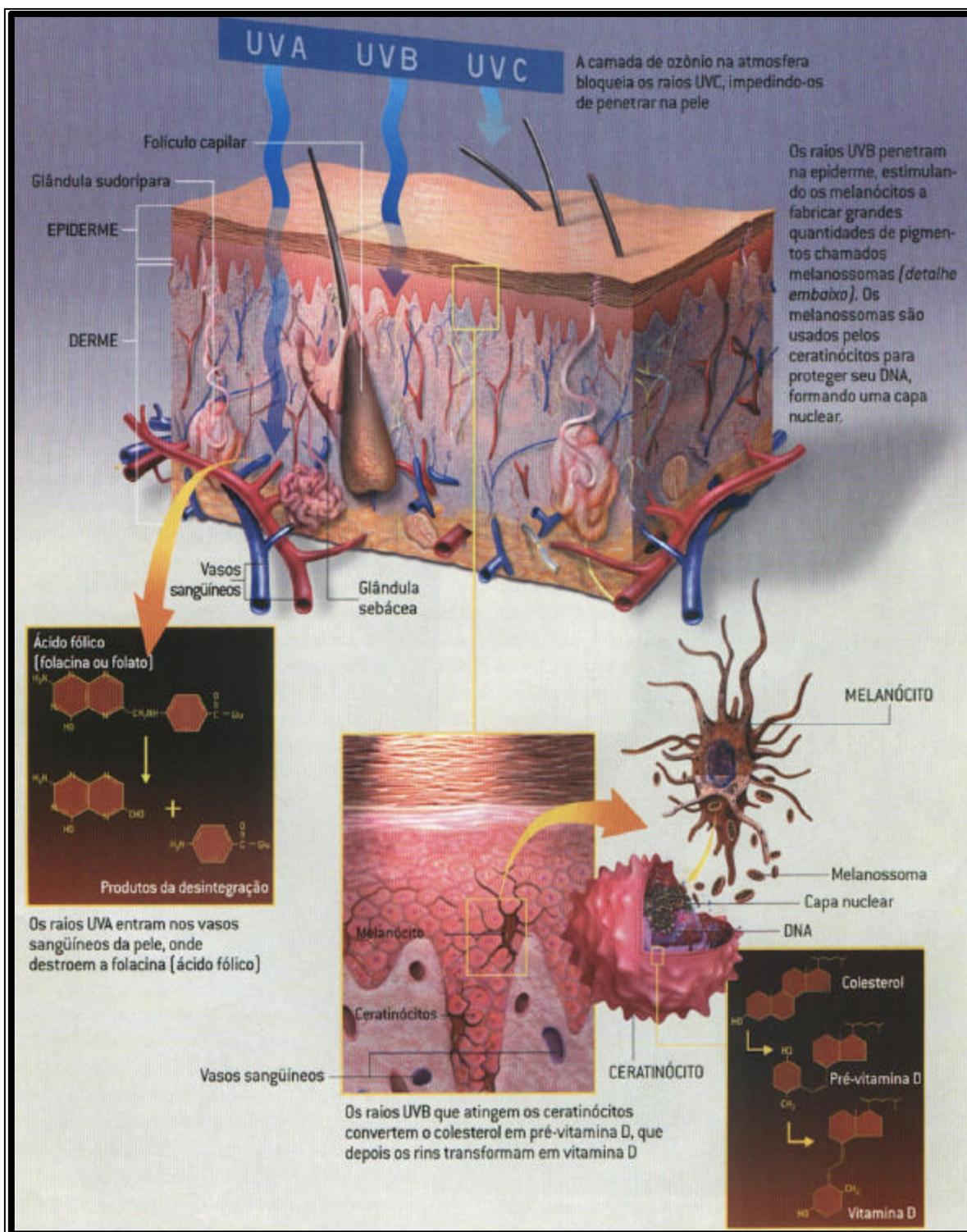


Figura 2. Transformações químicas envolvidas na pele após exposição à luz solar¹.

As queimaduras podem ser classificadas como primárias ou secundárias, de acordo com a extensão da profundidade ¹⁻². As queimaduras de primeiro grau, embora dolorosas, são classificadas como secundárias e são de pequeno impacto sistêmico. A consequência sistêmica imediata de uma queimadura de segundo grau acometendo mais de 20% é o extravasamento de líquidos, incluindo exsudato rico em proteínas, a partir do local atingido. A Figura 3 ilustra os tipos de queimaduras em função da profundidade.

As queimaduras de primeiro grau cicatrizam rapidamente, sem escaras. Os ceratinócitos migram dos apêndices cutâneos como folículos pilosos e ductos excretores, para formar uma nova camada sobre a derme intata e sobre a membrana basal dermoepidérmica.

As queimaduras profundas cicatrizam com escaras dérmicas e a migração dos ceratinócitos a partir das margens das feridas, constitui a única maneira de se estabelecer a reepitelização. Este processo é favorecido pelo enxerto de pele de uma área intata. Apesar do enxerto, a escarificação tecidual excessiva de tecido, com contraturas, constitui uma complicação comum.

No período imediatamente posterior a uma queimadura primária, existem outras complicações potenciais, tais como a ocorrência de infecções bacterianas secundárias da queimadura, particularmente por *pseudomonas aeruginosa*, *staphylococcus aureus*, *estreptococos* e *Candida*.

Vários procedimentos clínicos para o tratamento de pacientes com extensa área do corpo queimada tem sido abordado na literatura médica especializada. Neste sentido é dado ênfase ao imediato fechamento da ferida através do auto enxerto, pele de cadáver ou pele de porco seguida da remoção do tecido morto³⁻⁷.

A medicina relata vários convenientes e inconvenientes associados aos procedimentos clínicos citados anteriormente. Assim, em tratando-se de pacientes com extensa área do corpo queimada o autoenxerto não poderá ser adotado como tratamento da ulceração⁸.

A utilização de peles de cadáveres provenientes de um banco de peles (homoenxerto) envolve a utilização de agentes imunossupressores, aumentando consequentemente o risco de infecção⁹.

As queimaduras podem ser classificadas como primárias ou secundárias, de acordo com a extensão da profundidade ¹⁻². As queimaduras de primeiro grau, embora dolorosas, são classificadas como secundárias e são de pequeno impacto sistêmico. A consequência sistêmica imediata de uma queimadura de segundo grau acometendo mais de 20% é o extravasamento de líquidos, incluindo exsudato rico em proteínas, a partir do local atingido. A Figura 3 ilustra os tipos de queimaduras em função da profundidade.

As queimaduras de primeiro grau cicatrizam rapidamente, sem escaras. Os ceratinócitos migram dos apêndices cutâneos como folículos pilosos e ductos excretores, para formar uma nova camada sobre a derme intata e sobre a membrana basal dermoepidérmica.

As queimaduras profundas cicatrizam com escaras dérmicas e a migração dos ceratinócitos a partir das margens das feridas, constitui a única maneira de se estabelecer a reepitelização. Este processo é favorecido pelo enxerto de pele de uma área intata. Apesar do enxerto, a escarificação tecidual excessiva de tecido, com contraturas, constitui uma complicação comum.

No período imediatamente posterior a uma queimadura primária, existem outras complicações potenciais, tais como a ocorrência de infecções bacterianas secundárias da queimadura, particularmente por *pseudomonas aeruginosa*, *staphylococcus aureus*, *estreptococos* e *Candida*.

Vários procedimentos clínicos para o tratamento de pacientes com extensa área do corpo queimada tem sido abordado na literatura médica especializada. Neste sentido é dado ênfase ao imediato fechamento da ferida através do auto enxerto, pele de cadáver ou pele de porco seguida da remoção do tecido morto³⁻⁷.

A medicina relata vários convenientes e inconvenientes associados aos procedimentos clínicos citados anteriormente. Assim, em tratando-se de pacientes com extensa área do corpo queimada o autoenxerto não poderá ser adotado como tratamento da ulceração⁸.

A utilização de peles de cadáveres provenientes de um banco de peles (homoenxerto) envolve a utilização de agentes imunossupressores, aumentando consequentemente o risco de infecção⁹.

As queimaduras podem ser classificadas como primárias ou secundárias, de acordo com a extensão da profundidade ¹⁻². As queimaduras de primeiro grau, embora dolorosas, são classificadas como secundárias e são de pequeno impacto sistêmico. A consequência sistêmica imediata de uma queimadura de segundo grau acometendo mais de 20% é o extravasamento de líquidos, incluindo exsudato rico em proteínas, a partir do local atingido. A Figura 3 ilustra os tipos de queimaduras em função da profundidade.

As queimaduras de primeiro grau cicatrizam rapidamente, sem escaras. Os ceratinócitos migram dos apêndices cutâneos como folículos pilosos e ductos excretores, para formar uma nova camada sobre a derme intata e sobre a membrana basal dermoepidérmica.

As queimaduras profundas cicatrizam com escaras dérmicas e a migração dos ceratinócitos a partir das margens das feridas, constitui a única maneira de se estabelecer a reepitelização. Este processo é favorecido pelo enxerto de pele de uma área intata. Apesar do enxerto, a escarificação tecidual excessiva de tecido, com contraturas, constitui uma complicação comum.

No período imediatamente posterior a uma queimadura primária, existem outras complicações potenciais, tais como a ocorrência de infecções bacterianas secundárias da queimadura, particularmente por *pseudomonas aeruginosa*, *staphylococcus aureus*, *estreptococos* e *Candida*.

Vários procedimentos clínicos para o tratamento de pacientes com extensa área do corpo queimada tem sido abordado na literatura médica especializada. Neste sentido é dado ênfase ao imediato fechamento da ferida através do auto enxerto, pele de cadáver ou pele de porco seguida da remoção do tecido morto³⁻⁷.

A medicina relata vários convenientes e inconvenientes associados aos procedimentos clínicos citados anteriormente. Assim, em tratando-se de pacientes com extensa área do corpo queimada o autoenxerto não poderá ser adotado como tratamento da ulceração⁸.

A utilização de peles de cadáveres provenientes de um banco de peles (homoenxerto) envolve a utilização de agentes imunossupressores, aumentando consequentemente o risco de infecção⁹.

O heteroenxerto obtido a partir de animais, particularmente de porcos, embora seja viável comercialmente e amplamente utilizado para obter um rápido fechamento da ferida deve ser removido após o terceiro e nono dias da aplicação¹⁰. O procedimento clínico de remoção normalmente expõe o paciente uma vez mais ao risco de infecção.

Recentes avanços na engenharia genética tem levado ao desenvolvimento de peles artificiais (ou sintéticas) obtidas a partir do cultivo de fibroblastos e células da epiderme em uma matriz polimérica denominada hidrogél. Estudos tem confirmado que as propriedades biofísicas de tais membranas tais como permeabilidade ou difusão de água, resistência mecânica (à tração) e espessura são muito próximas aos sistemas utilizados em autoenxerto ou homo/heteroenxerto.

A utilização de membranas poliméricas para a “semeadura” de células do próprio indivíduo, destinadas à reposição do tecido danificado, representam atualmente um grande avanço no que concerne ao tratamento de queimados, sendo mais acessíveis à população de baixa renda dos países em desenvolvimento.

O heteroenxerto obtido a partir de animais, particularmente de porcos, embora seja viável comercialmente e amplamente utilizado para obter um rápido fechamento da ferida deve ser removido após o terceiro e nono dias da aplicação¹⁰. O procedimento clínico de remoção normalmente expõe o paciente uma vez mais ao risco de infecção.

Recentes avanços na engenharia genética tem levado ao desenvolvimento de peles artificiais (ou sintéticas) obtidas a partir do cultivo de fibroblastos e células da epiderme em uma matriz polimérica denominada hidrogél. Estudos tem confirmado que as propriedades biofísicas de tais membranas tais como permeabilidade ou difusão de água, resistência mecânica (à tração) e espessura são muito próximas aos sistemas utilizados em autoenxerto ou homo/heteroenxerto.

A utilização de membranas poliméricas para a “semeadura” de células do próprio indivíduo, destinadas à reposição do tecido danificado, representam atualmente um grande avanço no que concerne ao tratamento de queimados, sendo mais acessíveis à população de baixa renda dos países em desenvolvimento.

O heteroenxerto obtido a partir de animais, particularmente de porcos, embora seja viável comercialmente e amplamente utilizado para obter um rápido fechamento da ferida deve ser removido após o terceiro e nono dias da aplicação¹⁰. O procedimento clínico de remoção normalmente expõe o paciente uma vez mais ao risco de infecção.

Recentes avanços na engenharia genética tem levado ao desenvolvimento de peles artificiais (ou sintéticas) obtidas a partir do cultivo de fibroblastos e células da epiderme em uma matriz polimérica denominada hidrogél. Estudos tem confirmado que as propriedades biofísicas de tais membranas tais como permeabilidade ou difusão de água, resistência mecânica (à tração) e espessura são muito próximas aos sistemas utilizados em autoenxerto ou homo/heteroenxerto.

A utilização de membranas poliméricas para a “semeadura” de células do próprio indivíduo, destinadas à reposição do tecido danificado, representam atualmente um grande avanço no que concerne ao tratamento de queimados, sendo mais acessíveis à população de baixa renda dos países em desenvolvimento.

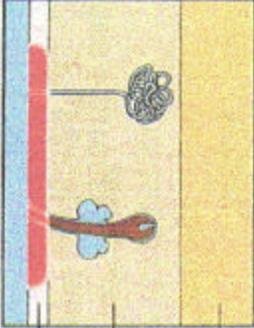
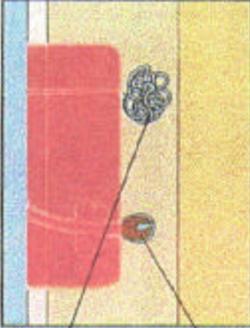
Espessura	Grau	Patologia
espessura parcial	primeiro grau	 <p>Necrose focal da epiderme; Derme superior e apêndices cutâneos são poupados</p>
	segundo grau	 <p>Necrose se estende para a derme superior; Apêndices cutâneos na derme profunda são poupados</p>
espessura total	terceiro grau	 <p>Necrose se estende até a derme profunda; Subcútis pode estar envolvida; Destruição dos apêndices cutâneos</p>

Figura 3. Ilustração do comportamento tecidual em relação à queimaduras de primeiro, segundo e terceiro grau.

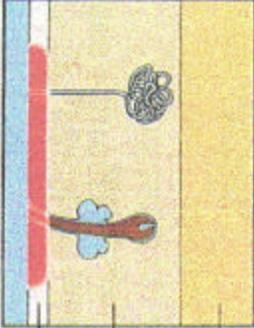
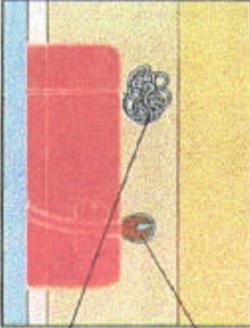
Espessura	Grau	Patologia
espessura parcial	primeiro grau	 <p>Necrose focal da epiderme; Derme superior e apêndices cutâneos são poupados</p>
	segundo grau	 <p>Necrose se estende para a derme superior; Apêndices cutâneos na derme profunda são poupados</p>
espessura total	terceiro grau	 <p>Necrose se estende até a derme profunda; Subcútis pode estar envolvida; Destruição dos apêndices cutâneos</p>

Figura 3. Ilustração do comportamento tecidual em relação à queimaduras de primeiro, segundo e terceiro grau.

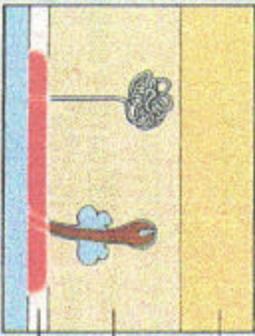
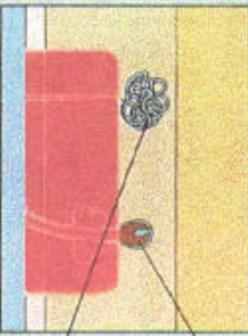
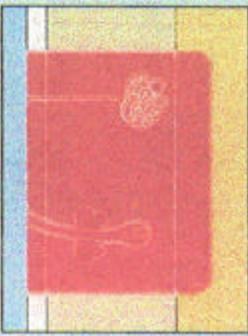
Espessura	Grau	Patologia
espessura parcial	primeiro grau	 <p>Necrose focal da epiderme; Derme superior e apêndices cutâneos são poupados</p>
	segundo grau	 <p>Necrose se estende para a derme superior; Apêndices cutâneos na derme profunda são poupados</p>
espessura total	terceiro grau	 <p>Necrose se estende até a derme profunda; Subcútis pode estar envolvida; Destruição dos apêndices cutâneos</p>

Figura 3. Ilustração do comportamento tecidual em relação à queimaduras de primeiro, segundo e terceiro grau.

1.1. Utilização de polímeros no tratamento de queimados

O desenvolvimento de materiais sintéticos que visam promover a regeneração de tecidos biológicos é uma área de grande interesse tanto a nível comercial como acadêmico. Neste sentido, um polímero é normalmente usado como suporte para o crescimento de células epiteliais em sua superfície agindo como uma matriz para a formação de uma nova pele¹¹. No entanto, as aplicações de polímeros sintéticos estão limitadas à sua compatibilidade com o tecido biológico.

Atualmente, o grande progresso atingido na produção de enxertos dermais deve-se à síntese de polímeros biodegradáveis de baixa citotoxicidade¹². Neste caso, a matriz polimérica suporta os fibroblastos, que segregam fatores de crescimento e outros metabólitos associados ao crescimento celular.

O material biocomposto é normalmente congelado na temperatura do N₂ líquido para sua biopreservação. O tecido sintético continua contendo células vivas, porém sofre biodegradação após sua implantação no corpo humano, eliminando a necessidade de sua remoção após a recuperação do tecido lesado.

Outras aproximações usadas no desenvolvimento de novos materiais para substituição de peles danificadas envolvem a otimização das propriedades mecânicas e biológicas de materiais denominados hidrogéis. Os hidrogéis provêm uma camada de hidratação e protege o ferimento de infecções sendo as matrizes sintéticas ideais para o crescimento celular.

Os polímeros tipo hidrogéis têm sido extensivamente estudados nas últimas quatro décadas para aplicações biomédicas¹². Uma rede estrutural de hidrogéis é formada por uma cadeia reticulada de polímeros, permitindo assim a absorção de grande quantidade de fluidos (água ou fluido biológico) sem degradação significativa de suas propriedades mecânicas.

Tais materiais possuem alta permeabilidade para as moléculas de água e alguns gases além de um comportamento viscoelástico similar ao dos tecidos biológicos.

1.1. Utilização de polímeros no tratamento de queimados

O desenvolvimento de materiais sintéticos que visam promover a regeneração de tecidos biológicos é uma área de grande interesse tanto a nível comercial como acadêmico. Neste sentido, um polímero é normalmente usado como suporte para o crescimento de células epiteliais em sua superfície agindo como uma matriz para a formação de uma nova pele¹¹. No entanto, as aplicações de polímeros sintéticos estão limitadas à sua compatibilidade com o tecido biológico.

Atualmente, o grande progresso atingido na produção de enxertos dermais deve-se à síntese de polímeros biodegradáveis de baixa citotoxicidade¹². Neste caso, a matriz polimérica suporta os fibroblastos, que segregam fatores de crescimento e outros metabólitos associados ao crescimento celular.

O material biocomposto é normalmente congelado na temperatura do N₂ líquido para sua biopreservação. O tecido sintético continua contendo células vivas, porém sofre biodegradação após sua implantação no corpo humano, eliminando a necessidade de sua remoção após a recuperação do tecido lesado.

Outras aproximações usadas no desenvolvimento de novos materiais para substituição de peles danificadas envolvem a otimização das propriedades mecânicas e biológicas de materiais denominados hidrogéis. Os hidrogéis provêm uma camada de hidratação e protege o ferimento de infecções sendo as matrizes sintéticas ideais para o crescimento celular.

Os polímeros tipo hidrogéis têm sido extensivamente estudados nas últimas quatro décadas para aplicações biomédicas¹². Uma rede estrutural de hidrogéis é formada por uma cadeia reticulada de polímeros, permitindo assim a absorção de grande quantidade de fluidos (água ou fluido biológico) sem degradação significativa de suas propriedades mecânicas.

Tais materiais possuem alta permeabilidade para as moléculas de água e alguns gases além de um comportamento viscoelástico similar ao dos tecidos biológicos.

1.1. Utilização de polímeros no tratamento de queimados

O desenvolvimento de materiais sintéticos que visam promover a regeneração de tecidos biológicos é uma área de grande interesse tanto a nível comercial como acadêmico. Neste sentido, um polímero é normalmente usado como suporte para o crescimento de células epiteliais em sua superfície agindo como uma matriz para a formação de uma nova pele¹¹. No entanto, as aplicações de polímeros sintéticos estão limitadas à sua compatibilidade com o tecido biológico.

Atualmente, o grande progresso atingido na produção de enxertos dermais deve-se à síntese de polímeros biodegradáveis de baixa citotoxicidade¹². Neste caso, a matriz polimérica suporta os fibroblastos, que segregam fatores de crescimento e outros metabólitos associados ao crescimento celular.

O material biocomposto é normalmente congelado na temperatura do N₂ líquido para sua biopreservação. O tecido sintético continua contendo células vivas, porém sofre biodegradação após sua implantação no corpo humano, eliminando a necessidade de sua remoção após a recuperação do tecido lesado.

Outras aproximações usadas no desenvolvimento de novos materiais para substituição de peles danificadas envolvem a otimização das propriedades mecânicas e biológicas de materiais denominados hidrogéis. Os hidrogéis provêm uma camada de hidratação e protege o ferimento de infecções sendo as matrizes sintéticas ideais para o crescimento celular.

Os polímeros tipo hidrogéis têm sido extensivamente estudados nas últimas quatro décadas para aplicações biomédicas¹². Uma rede estrutural de hidrogéis é formada por uma cadeia reticulada de polímeros, permitindo assim a absorção de grande quantidade de fluidos (água ou fluido biológico) sem degradação significativa de suas propriedades mecânicas.

Tais materiais possuem alta permeabilidade para as moléculas de água e alguns gases além de um comportamento viscoelástico similar ao dos tecidos biológicos.

Os hidrogéis poliméricos formam uma classe de materiais com elevado potencial para a substituição de tecidos moles ou para outras aplicações biomédicas tais como o preparo de sistemas de liberação controlada de fármacos, revestimento de próteses cardiovasculares, membranas para aplicações em máquinas de hemodiálise e purificação de proteínas dentre outras.

Muitos esforços tem sido dedicado à obtenção de hidrogéis com boas propriedades mecânicas através da reticulação de macromoléculas por processos físicos ou químicos¹².

A reticulação química envolve a formação de uma ligação covalente na macromolécula com a formação de uma estrutura tridimensional com maior estabilidade mecânica que o hidrogél inicial. Neste caso são utilizados monômeros polifuncionais para a obtenção do polímero reticulado.

O processo de reticulação física envolve a formação de complexos macromoleculares podendo haver a formação de redes poliméricas tridimensionais por intermédio da formação de ligações de hidrogênio, interação dipolo-dipolo ou interação columbiana através de grupos doadores ou aceptores de elétrons.

Diferentemente da reticulação química, a reticulação física é reversível por variações na temperatura, composição do solvente e mudanças na força iônica ou pH do meio. A Figura 4 ilustra os hidrogéis reticulados: química (A) e fisicamente (B).

Vários sistemas poliméricos tipo hidrogéis já foram desenvolvidos a nível comercial existindo atualmente inúmeras patentes registradas de países como EUA, Alemanha, França e Japão. As aplicações mais comuns neste caso são obtenção de hidrogéis para a fabricação de lentes de contato, membranas para a obtenção dos sistemas transdermais (liberação de hormônios, contraceptivos, antibióticos, antiinflamatórios) e revestimento de próteses cardiovasculares entre outras.

Ressalta-se que a comercialização de tais sistemas nos países europeus, norte americanos e asiáticos já é uma realidade desde a década de 70 enquanto que no Brasil, pode-se dizer que a aplicação de tais sistemas na medicina ainda é incipiente sendo muitas vezes, ainda desconhecido dos profissionais da área da saúde.

Os hidrogéis poliméricos formam uma classe de materiais com elevado potencial para a substituição de tecidos moles ou para outras aplicações biomédicas tais como o preparo de sistemas de liberação controlada de fármacos, revestimento de próteses cardiovasculares, membranas para aplicações em máquinas de hemodiálise e purificação de proteínas dentre outras.

Muitos esforços tem sido dedicado à obtenção de hidrogéis com boas propriedades mecânicas através da reticulação de macromoléculas por processos físicos ou químicos¹².

A reticulação química envolve a formação de uma ligação covalente na macromolécula com a formação de uma estrutura tridimensional com maior estabilidade mecânica que o hidrogél inicial. Neste caso são utilizados monômeros polifuncionais para a obtenção do polímero reticulado.

O processo de reticulação física envolve a formação de complexos macromoleculares podendo haver a formação de redes poliméricas tridimensionais por intermédio da formação de ligações de hidrogênio, interação dipolo-dipolo ou interação columbiana através de grupos doadores ou aceptores de elétrons.

Diferentemente da reticulação química, a reticulação física é reversível por variações na temperatura, composição do solvente e mudanças na força iônica ou pH do meio. A Figura 4 ilustra os hidrogéis reticulados: química (A) e fisicamente (B).

Vários sistemas poliméricos tipo hidrogéis já foram desenvolvidos a nível comercial existindo atualmente inúmeras patentes registradas de países como EUA, Alemanha, França e Japão. As aplicações mais comuns neste caso são obtenção de hidrogéis para a fabricação de lentes de contato, membranas para a obtenção dos sistemas transdermais (liberação de hormônios, contraceptivos, antibióticos, antiinflamatórios) e revestimento de próteses cardiovasculares entre outras.

Ressalta-se que a comercialização de tais sistemas nos países europeus, norte americanos e asiáticos já é uma realidade desde a década de 70 enquanto que no Brasil, pode-se dizer que a aplicação de tais sistemas na medicina ainda é incipiente sendo muitas vezes, ainda desconhecido dos profissionais da área da saúde.

Os hidrogéis poliméricos formam uma classe de materiais com elevado potencial para a substituição de tecidos moles ou para outras aplicações biomédicas tais como o preparo de sistemas de liberação controlada de fármacos, revestimento de próteses cardiovasculares, membranas para aplicações em máquinas de hemodiálise e purificação de proteínas dentre outras.

Muitos esforços tem sido dedicado à obtenção de hidrogéis com boas propriedades mecânicas através da reticulação de macromoléculas por processos físicos ou químicos¹².

A reticulação química envolve a formação de uma ligação covalente na macromolécula com a formação de uma estrutura tridimensional com maior estabilidade mecânica que o hidrogél inicial. Neste caso são utilizados monômeros polifuncionais para a obtenção do polímero reticulado.

O processo de reticulação física envolve a formação de complexos macromoleculares podendo haver a formação de redes poliméricas tridimensionais por intermédio da formação de ligações de hidrogênio, interação dipolo-dipolo ou interação columbiana através de grupos doadores ou aceptores de elétrons.

Diferentemente da reticulação química, a reticulação física é reversível por variações na temperatura, composição do solvente e mudanças na força iônica ou pH do meio. A Figura 4 ilustra os hidrogéis reticulados: química (A) e fisicamente (B).

Vários sistemas poliméricos tipo hidrogéis já foram desenvolvidos a nível comercial existindo atualmente inúmeras patentes registradas de países como EUA, Alemanha, França e Japão. As aplicações mais comuns neste caso são obtenção de hidrogéis para a fabricação de lentes de contato, membranas para a obtenção dos sistemas transdermais (liberação de hormônios, contraceptivos, antibióticos, antiinflamatórios) e revestimento de próteses cardiovasculares entre outras.

Ressalta-se que a comercialização de tais sistemas nos países europeus, norte americanos e asiáticos já é uma realidade desde a década de 70 enquanto que no Brasil, pode-se dizer que a aplicação de tais sistemas na medicina ainda é incipiente sendo muitas vezes, ainda desconhecido dos profissionais da área da saúde.

Vários polímeros solúveis em água tem sido utilizados para a obtenção de hidrogéis poliméricos, destacando-se neste trabalho o poli(álcool vinílico) (PVA) e a quitosana (Ch) por suas propriedades biocompatíveis.

O preparo de membranas hidrogéis poliméricas a partir da quitosana (Ch) e poli(álcool vinílico) (PVA) pode ser efetuado a partir de várias técnicas destacando-se a evaporação do solvente (casting-out) ou inversão de fase.

Vários polímeros solúveis em água tem sido utilizados para a obtenção de hidrogéis poliméricos, destacando-se neste trabalho o poli(álcool vinílico) (PVA) e a quitosana (Ch) por suas propriedades biocompatíveis.

O preparo de membranas hidrogéis poliméricas a partir da quitosana (Ch) e poli(álcool vinílico) (PVA) pode ser efetuado a partir de várias técnicas destacando-se a evaporação do solvente (casting-out) ou inversão de fase.

Vários polímeros solúveis em água tem sido utilizados para a obtenção de hidrogéis poliméricos, destacando-se neste trabalho o poli(álcool vinílico) (PVA) e a quitosana (Ch) por suas propriedades biocompatíveis.

O preparo de membranas hidrogéis poliméricas a partir da quitosana (Ch) e poli(álcool vinílico) (PVA) pode ser efetuado a partir de várias técnicas destacando-se a evaporação do solvente (casting-out) ou inversão de fase.

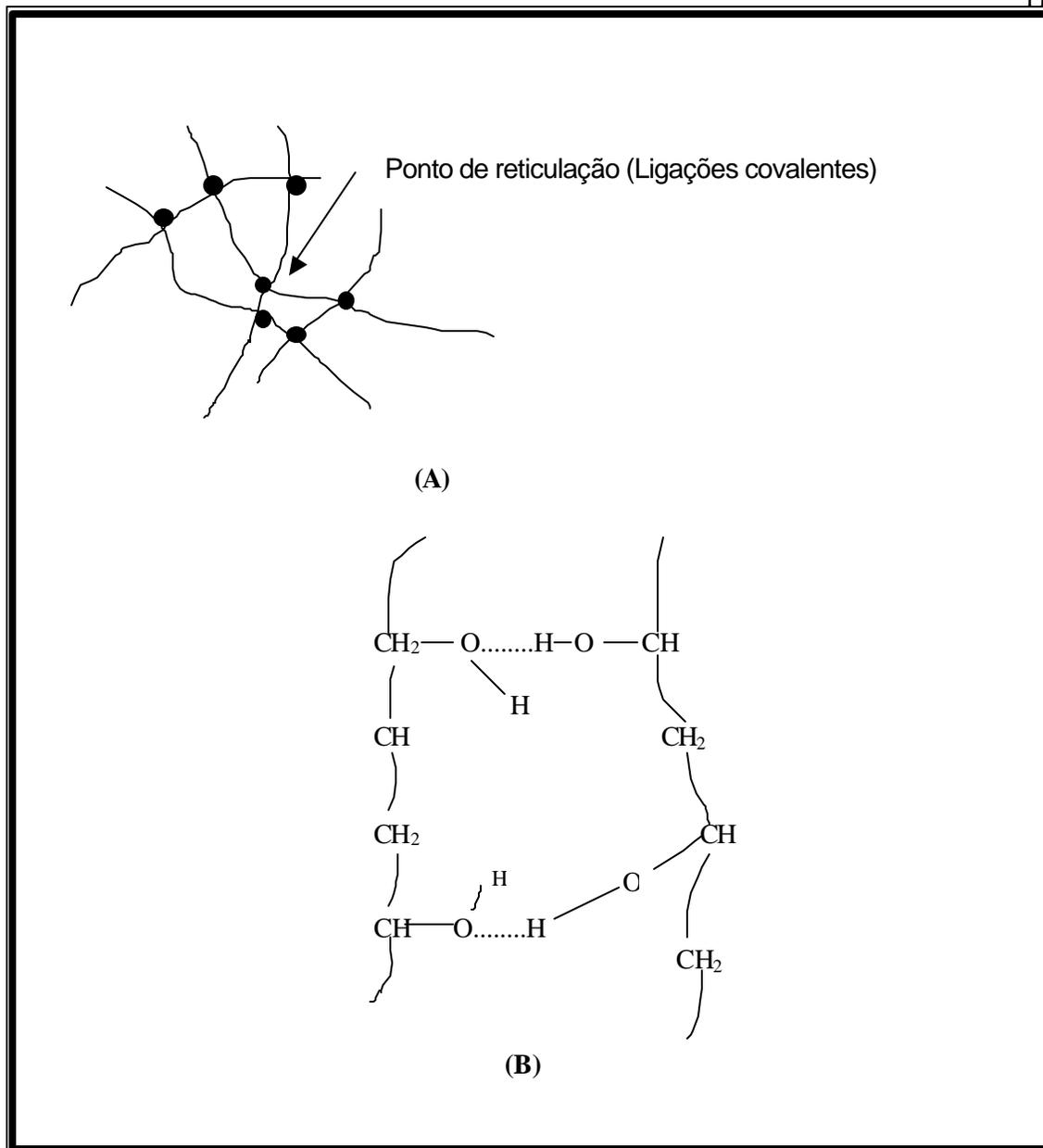


Figura 4. Reticulação química (A) e física (B) de hidrogéis poliméricos.

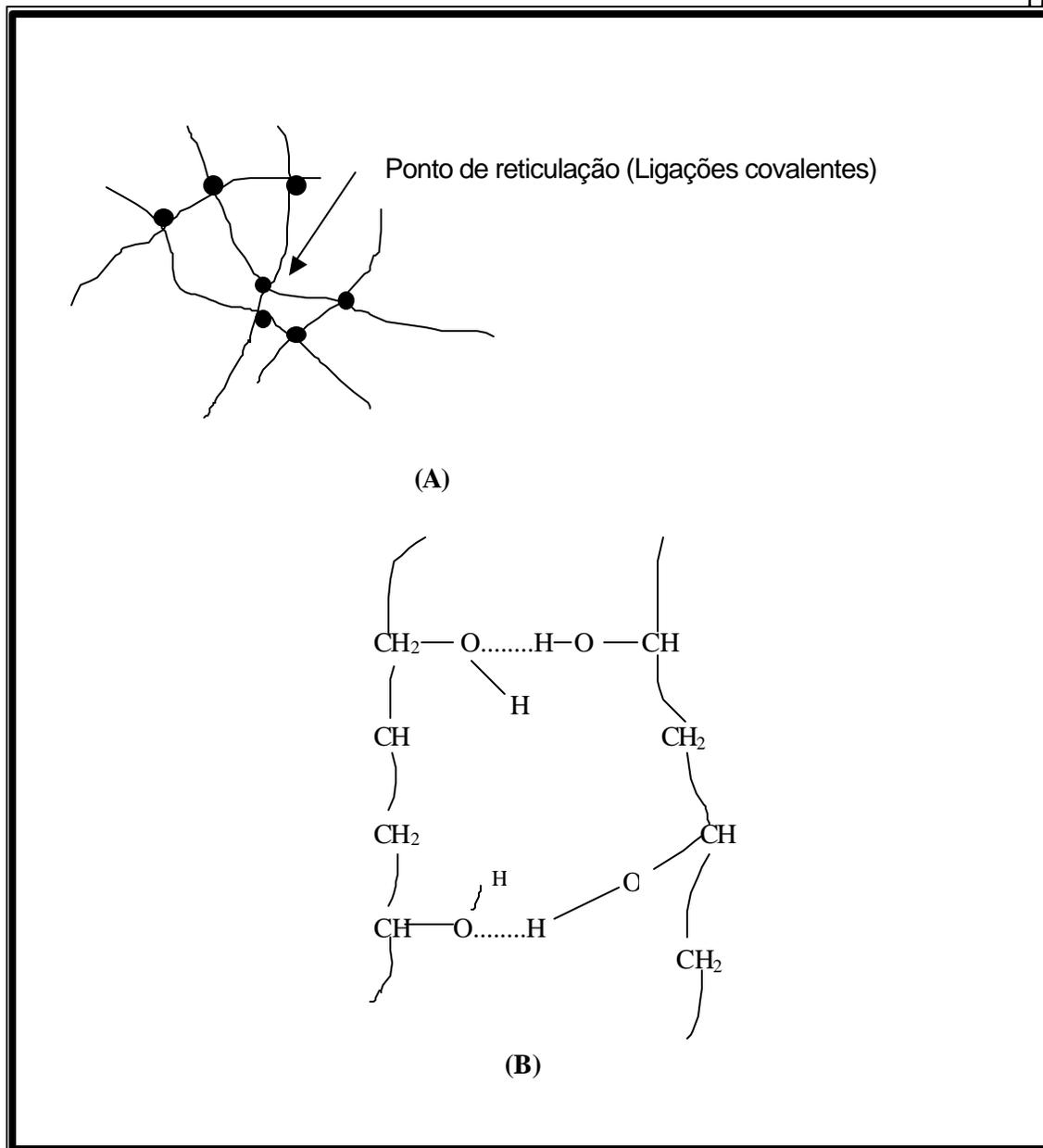


Figura 4. Reticulação química (A) e física (B) de hidrogéis poliméricos.

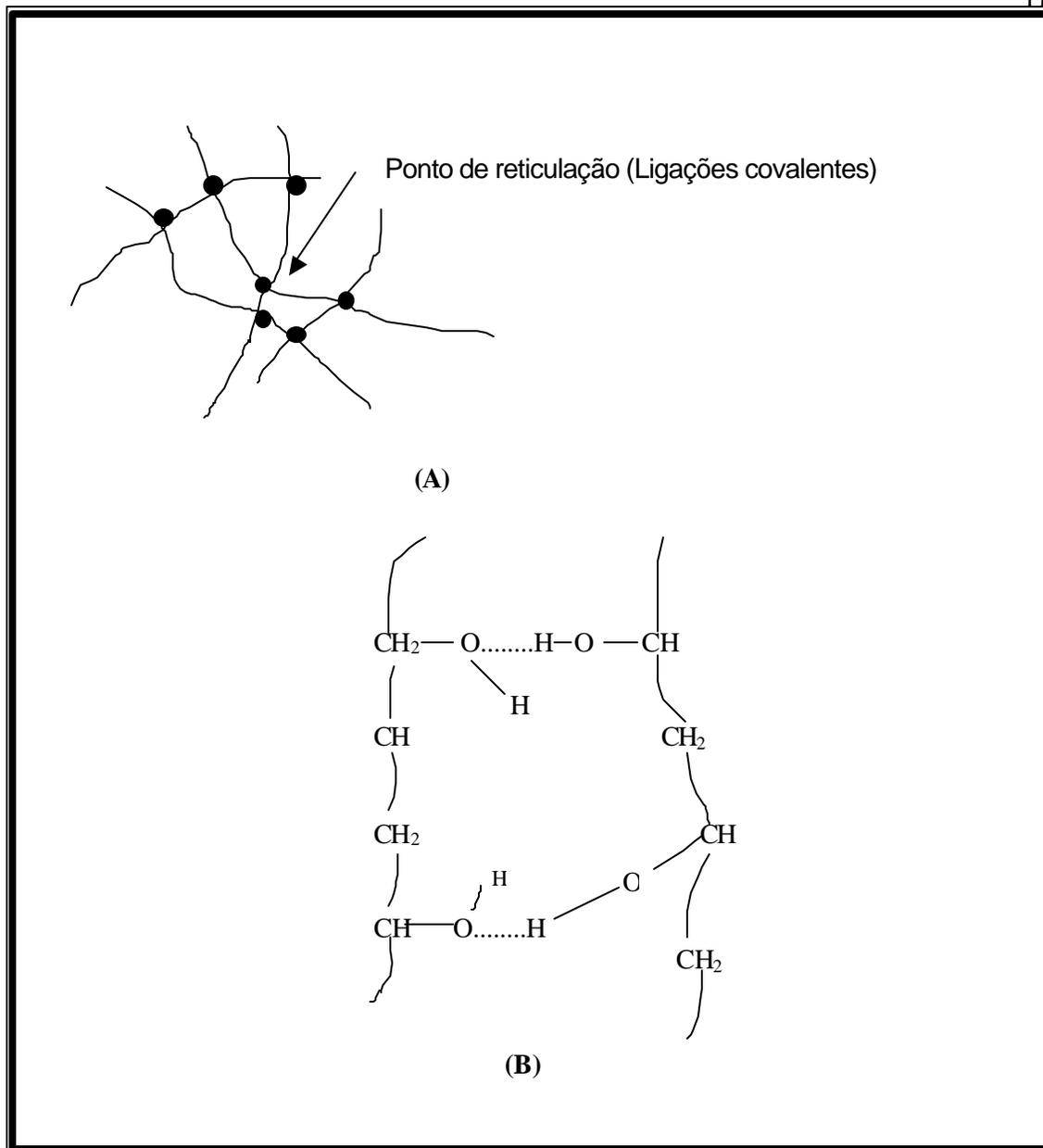


Figura 4. Reticulação química (A) e física (B) de hidrogéis poliméricos.

1.2. Técnicas de obtenção de membranas poliméricas

Nas últimas duas décadas, a tecnologia para obtenção de membranas poliméricas tem sido aplicada comercialmente em processos de separação de misturas de líquidos e gases. Vários tipos de membranas poliméricas tem sido preparadas e amplamente utilizadas devido à sua área superficial por unidade de volume e elevada permeabilidade¹⁴. Membranas de polímeros sintéticos podem ser obtidas a partir da evaporação do solvente (“casting out”) ou inversão de fase¹⁷.

O processo de inversão de fase pode ser obtido por não-solventes (NIPS), onde o polímero sofre uma precipitação causada por um solvente não ideal ou, por um processo térmico de inversão de fase (TIPS). Ambos os processos podem ser utilizados de forma a obter-se membranas de porosidade controlada.

No processo NIPS (indução de inversão de fase por não-solvente), a separação de fase a partir de soluções poliméricas homogêneas é iniciada pela penetração de um não-solvente na matriz polimérica. Como resultado, a formação da membrana pelo processo NIPS envolve a combinação de fenômenos de transporte e a termodinâmica do processo de separação de fase.

No processo TIPS (separação de fase por indução térmica), a morfologia da membrana preparada pela separação de fase de dois componentes poliméricos, pode ser compreendida no sistema de diagrama de fases, o qual demonstra que a separação de fase inicia em regiões instáveis resultando num mecanismo de decomposição spinodal, como pode ser observada na região B da Figura 5. Nesta região a produção da membrana será de alta uniformidade de tamanho de poros e possuirá boas propriedades mecânicas. Em contraste, a característica morfológica da membrana associada com a separação de fase iniciada em regiões metaestáveis, resultará na formação de poros não uniformes devido a um processo de nucleação na matriz polimérica (região A Figura 5)¹⁷.

1.2. Técnicas de obtenção de membranas poliméricas

Nas últimas duas décadas, a tecnologia para obtenção de membranas poliméricas tem sido aplicada comercialmente em processos de separação de misturas de líquidos e gases. Vários tipos de membranas poliméricas tem sido preparadas e amplamente utilizadas devido à sua área superficial por unidade de volume e elevada permeabilidade¹⁴. Membranas de polímeros sintéticos podem ser obtidas a partir da evaporação do solvente (“casting out”) ou inversão de fase¹⁷.

O processo de inversão de fase pode ser obtido por não-solventes (NIPS), onde o polímero sofre uma precipitação causada por um solvente não ideal ou, por um processo térmico de inversão de fase (TIPS). Ambos os processos podem ser utilizados de forma a obter-se membranas de porosidade controlada.

No processo NIPS (indução de inversão de fase por não-solvente), a separação de fase a partir de soluções poliméricas homogêneas é iniciada pela penetração de um não-solvente na matriz polimérica. Como resultado, a formação da membrana pelo processo NIPS envolve a combinação de fenômenos de transporte e a termodinâmica do processo de separação de fase.

No processo TIPS (separação de fase por indução térmica), a morfologia da membrana preparada pela separação de fase de dois componentes poliméricos, pode ser compreendida no sistema de diagrama de fases, o qual demonstra que a separação de fase inicia em regiões instáveis resultando num mecanismo de decomposição spinodal, como pode ser observada na região B da Figura 5. Nesta região a produção da membrana será de alta uniformidade de tamanho de poros e possuirá boas propriedades mecânicas. Em contraste, a característica morfológica da membrana associada com a separação de fase iniciada em regiões metaestáveis, resultará na formação de poros não uniformes devido a um processo de nucleação na matriz polimérica (região A Figura 5)¹⁷.

1.2. Técnicas de obtenção de membranas poliméricas

Nas últimas duas décadas, a tecnologia para obtenção de membranas poliméricas tem sido aplicada comercialmente em processos de separação de misturas de líquidos e gases. Vários tipos de membranas poliméricas tem sido preparadas e amplamente utilizadas devido à sua área superficial por unidade de volume e elevada permeabilidade¹⁴. Membranas de polímeros sintéticos podem ser obtidas a partir da evaporação do solvente (“casting out”) ou inversão de fase¹⁷.

O processo de inversão de fase pode ser obtido por não-solventes (NIPS), onde o polímero sofre uma precipitação causada por um solvente não ideal ou, por um processo térmico de inversão de fase (TIPS). Ambos os processos podem ser utilizados de forma a obter-se membranas de porosidade controlada.

No processo NIPS (indução de inversão de fase por não-solvente), a separação de fase a partir de soluções poliméricas homogêneas é iniciada pela penetração de um não-solvente na matriz polimérica. Como resultado, a formação da membrana pelo processo NIPS envolve a combinação de fenômenos de transporte e a termodinâmica do processo de separação de fase.

No processo TIPS (separação de fase por indução térmica), a morfologia da membrana preparada pela separação de fase de dois componentes poliméricos, pode ser compreendida no sistema de diagrama de fases, o qual demonstra que a separação de fase inicia em regiões instáveis resultando num mecanismo de decomposição spinodal, como pode ser observada na região B da Figura 5. Nesta região a produção da membrana será de alta uniformidade de tamanho de poros e possuirá boas propriedades mecânicas. Em contraste, a característica morfológica da membrana associada com a separação de fase iniciada em regiões metaestáveis, resultará na formação de poros não uniformes devido a um processo de nucleação na matriz polimérica (região A Figura 5)¹⁷.

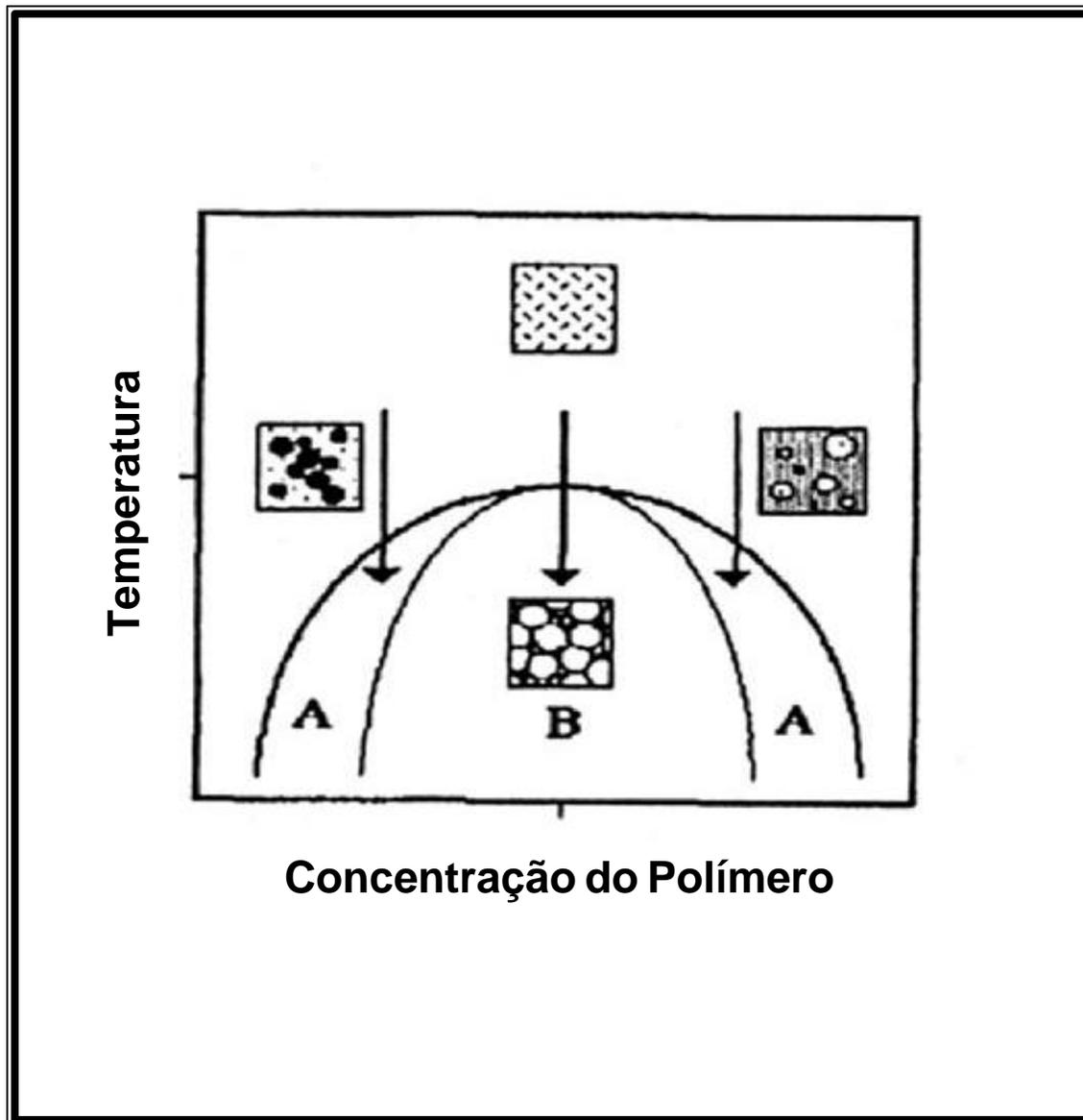


Figura 5. Diagrama de fase ilustrando a variação esperada na morfologia da membrana produzida utilizando o processo TIPS. Região metaestável denotada por A e região instável denotada por B.

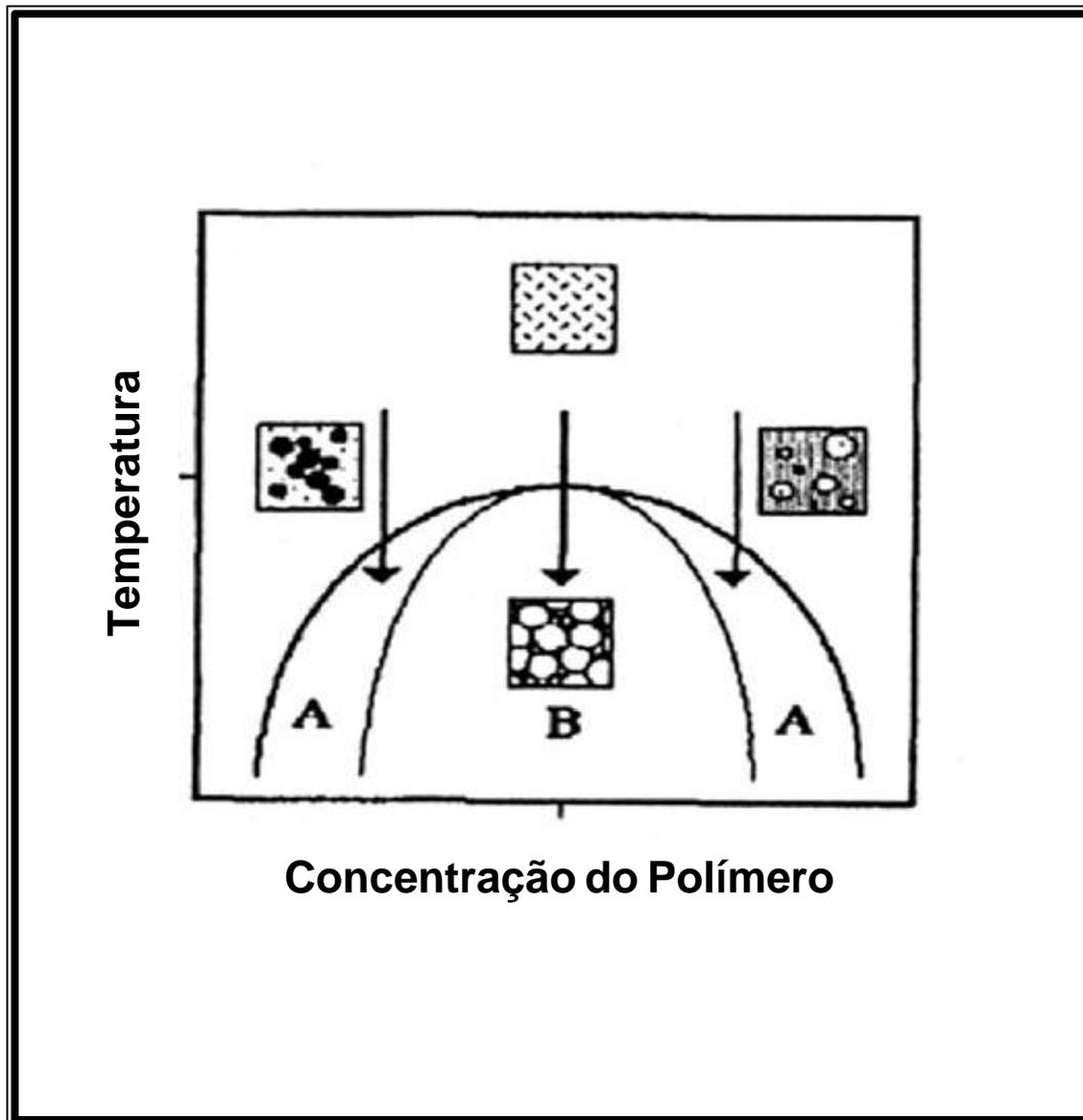


Figura 5. Diagrama de fase ilustrando a variação esperada na morfologia da membrana produzida utilizando o processo TIPS. Região metaestável denotada por A e região instável denotada por B.

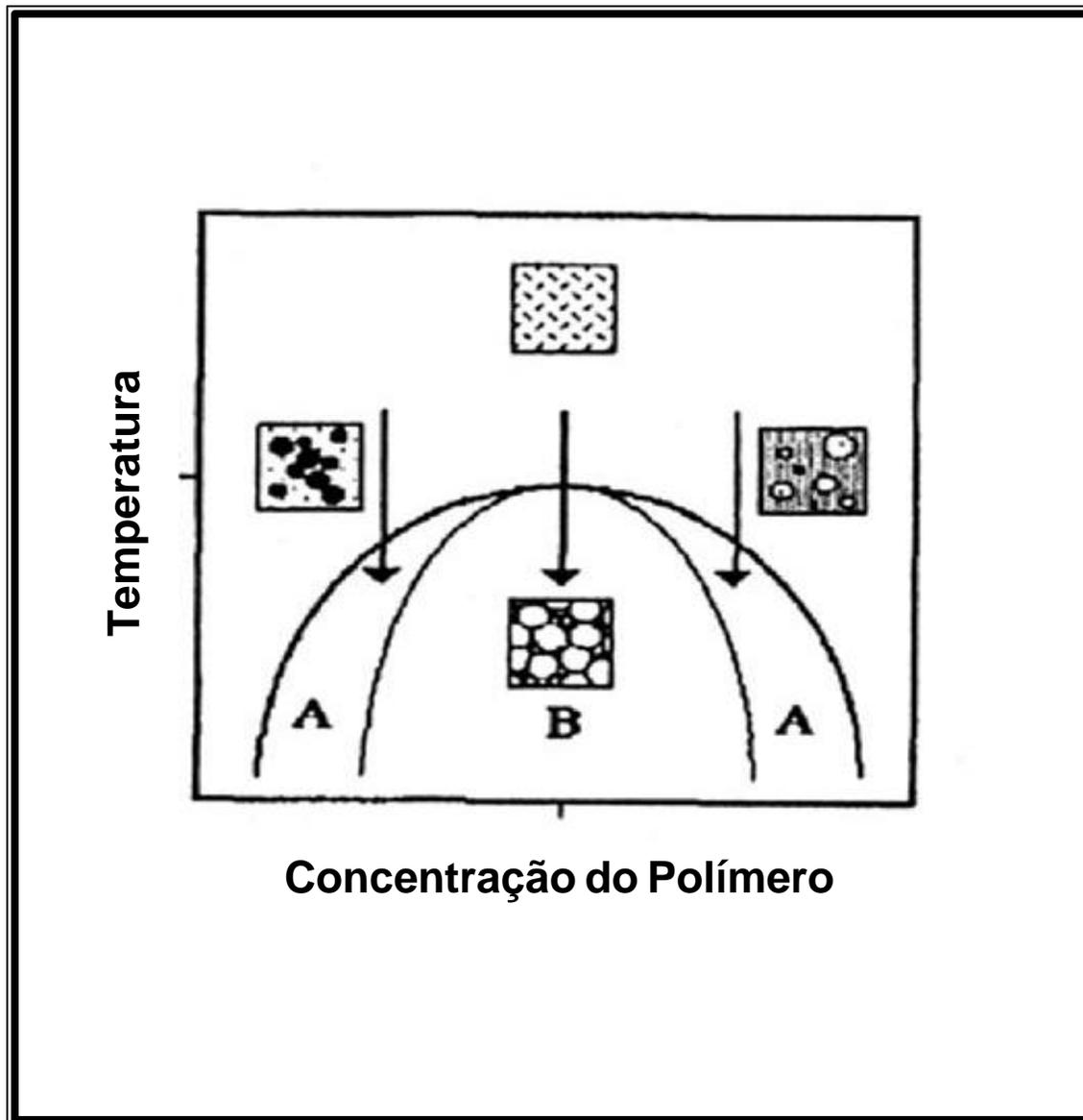


Figura 5. Diagrama de fase ilustrando a variação esperada na morfologia da membrana produzida utilizando o processo TIPS. Região metaestável denotada por A e região instável denotada por B.

Atualmente o processo de separação de fase é a técnica mais difundida para o preparo de membranas poliméricas porosas. Membranas assimétricas podem ser facilmente preparadas através da precipitação por imersão (PI) onde o processo de separação de fase ocorre no decorrer do processo de precipitação, mecanismo este responsável pela estrutura celular dos poros formados¹⁸.

Os principais caminhos do processo de inversão de fase envolvem dois diferentes tipos de transição de fase²⁰, os quais são demonstrados pelo diagrama de fase ternário na Figura 6. Estes caminhos são: (A) separação de fase líquido-líquido, onde uma solução miscível cruza os limites entrando na região da segunda fase (de I para II), e (B) solidificação (de I para III ou de II para III), onde ocorre um aumento da viscosidade da solução e conseqüentemente limitação na movimentação da cadeia polimérica. A separação de fase líquido-líquido em soluções poliméricas miscíveis pode ser obtida pela variação de temperatura e pela composição da mistura. Assim, soluções homogêneas termodinamicamente instáveis, diminuem sua energia livre de mistura dividindo-se em duas fases líquidas de composições diferentes: (a) composição da fase pobre do polímero, onde ocorre a formação de poros nascentes, (b) composição da fase rica do polímero, a qual cerca os poros nascentes. As duas fases líquidas estão em equilíbrio termodinâmico e podem ser conectadas pela linha da “gravata” do diagrama de fase.

Cohen²¹, Altena e co-trabalhadores²² calcularam a binodal e a linha de “gravata” para alguns sistemas ternários. Algumas observações relacionadas às propriedades termodinâmicas do sistema ternário demonstram que a concentração do polímero em sua fase pobre é baixa em várias circunstâncias. Porém, a concentração do polímero em fase rica é mais alta possuindo baixa afinidade entre o solvente e o não-solvente. Deste modo, a fase rica dos polímeros reduz a velocidade de solidificação das paredes dos poros, os quais fornecerão mais tempo para aumentar a afinidade entre o solvente e o não-solvente. A afinidade entre o solvente e o não-solvente está relacionada com a posição da curva binodal.

Atualmente o processo de separação de fase é a técnica mais difundida para o preparo de membranas poliméricas porosas. Membranas assimétricas podem ser facilmente preparadas através da precipitação por imersão (PI) onde o processo de separação de fase ocorre no decorrer do processo de precipitação, mecanismo este responsável pela estrutura celular dos poros formados¹⁸.

Os principais caminhos do processo de inversão de fase envolvem dois diferentes tipos de transição de fase²⁰, os quais são demonstrados pelo diagrama de fase ternário na Figura 6. Estes caminhos são: (A) separação de fase líquido-líquido, onde uma solução miscível cruza os limites entrando na região da segunda fase (de I para II), e (B) solidificação (de I para III ou de II para III), onde ocorre um aumento da viscosidade da solução e conseqüentemente limitação na movimentação da cadeia polimérica. A separação de fase líquido-líquido em soluções poliméricas miscíveis pode ser obtida pela variação de temperatura e pela composição da mistura. Assim, soluções homogêneas termodinamicamente instáveis, diminuem sua energia livre de mistura dividindo-se em duas fases líquidas de composições diferentes: (a) composição da fase pobre do polímero, onde ocorre a formação de poros nascentes, (b) composição da fase rica do polímero, a qual cerca os poros nascentes. As duas fases líquidas estão em equilíbrio termodinâmico e podem ser conectadas pela linha da “gravata” do diagrama de fase.

Cohen²¹, Altena e co-trabalhadores²² calcularam a binodal e a linha de “gravata” para alguns sistemas ternários. Algumas observações relacionadas às propriedades termodinâmicas do sistema ternário demonstram que a concentração do polímero em sua fase pobre é baixa em várias circunstâncias. Porém, a concentração do polímero em fase rica é mais alta possuindo baixa afinidade entre o solvente e o não-solvente. Deste modo, a fase rica dos polímeros reduz a velocidade de solidificação das paredes dos poros, os quais fornecerão mais tempo para aumentar a afinidade entre o solvente e o não-solvente. A afinidade entre o solvente e o não-solvente está relacionada com a posição da curva binodal.

Atualmente o processo de separação de fase é a técnica mais difundida para o preparo de membranas poliméricas porosas. Membranas assimétricas podem ser facilmente preparadas através da precipitação por imersão (PI) onde o processo de separação de fase ocorre no decorrer do processo de precipitação, mecanismo este responsável pela estrutura celular dos poros formados¹⁸.

Os principais caminhos do processo de inversão de fase envolvem dois diferentes tipos de transição de fase²⁰, os quais são demonstrados pelo diagrama de fase ternário na Figura 6. Estes caminhos são: (A) separação de fase líquido-líquido, onde uma solução miscível cruza os limites entrando na região da segunda fase (de I para II), e (B) solidificação (de I para III ou de II para III), onde ocorre um aumento da viscosidade da solução e conseqüentemente limitação na movimentação da cadeia polimérica. A separação de fase líquido-líquido em soluções poliméricas miscíveis pode ser obtida pela variação de temperatura e pela composição da mistura. Assim, soluções homogêneas termodinamicamente instáveis, diminuem sua energia livre de mistura dividindo-se em duas fases líquidas de composições diferentes: (a) composição da fase pobre do polímero, onde ocorre a formação de poros nascentes, (b) composição da fase rica do polímero, a qual cerca os poros nascentes. As duas fases líquidas estão em equilíbrio termodinâmico e podem ser conectadas pela linha da “gravata” do diagrama de fase.

Cohen²¹, Altena e co-trabalhadores²² calcularam a binodal e a linha de “gravata” para alguns sistemas ternários. Algumas observações relacionadas às propriedades termodinâmicas do sistema ternário demonstram que a concentração do polímero em sua fase pobre é baixa em várias circunstâncias. Porém, a concentração do polímero em fase rica é mais alta possuindo baixa afinidade entre o solvente e o não-solvente. Deste modo, a fase rica dos polímeros reduz a velocidade de solidificação das paredes dos poros, os quais fornecerão mais tempo para aumentar a afinidade entre o solvente e o não-solvente. A afinidade entre o solvente e o não-solvente está relacionada com a posição da curva binodal.

A alta afinidade favorece a remistura do sistema ternário, e a tendência da miscibilidade é de se mover para o eixo polímero-solvente no diagrama ternário. Consequentemente, é necessário menos não-solvente para a separação de fase líquido-líquido. Quando a afinidade entre o solvente e o não-solvente aumenta, o ponto a baixo do fim da linha da “gravata” muda para o canto do solvente no diagrama ternário. Isto significa que a fração de volume de não-solvente é pequena no polímero de fase pobre. Então, uma afinidade mais alta diminui a quantidade de não-solvente necessária para formação de poros.

Quando uma membrana polimérica é imersa em um banho coagulante uma certa quantidade de não-solvente faz a variação da composição cruzar o limite da curva binodal, o primeiro núcleo do polímero de fase pobre formará o poro nascente na primeira camada da membrana (Figura 7). A formação dos poros ocorrerá de acordo com a difusão gradativa do não-solvente na membrana polimérica²³.

Devido ao tempo de indução para a formação de poros, a ocorrência de núcleos se difere na membrana. A primeira camada das sub-camadas da membrana possui poros maduros e abertos, quando o não-solvente começa a entrar na segunda camada ocorrerá a formação de poros nascentes (Figura 8)²¹.

Estes caminhos representam mudanças na composição do filme em um pequeno intervalo de tempo ou na composição total do filme. Combinado com o equilíbrio termodinâmico do sistema, a composição pode ser determinada ao cruzar a curva binodal (ponto do encontro de duas curvas) no diagrama ternário. Isto prevê quanto tempo depois da imersão a separação da fase começará aproximar-se da interface e, qual o perfil da composição da solução do polímero poderá existir naquele momento²⁴.

A alta afinidade favorece a remistura do sistema ternário, e a tendência da miscibilidade é de se mover para o eixo polímero-solvente no diagrama ternário. Consequentemente, é necessário menos não-solvente para a separação de fase líquido-líquido. Quando a afinidade entre o solvente e o não-solvente aumenta, o ponto a baixo do fim da linha da “gravata” muda para o canto do solvente no diagrama ternário. Isto significa que a fração de volume de não-solvente é pequena no polímero de fase pobre. Então, uma afinidade mais alta diminui a quantidade de não-solvente necessária para formação de poros.

Quando uma membrana polimérica é imersa em um banho coagulante uma certa quantidade de não-solvente faz a variação da composição cruzar o limite da curva binodal, o primeiro núcleo do polímero de fase pobre formará o poro nascente na primeira camada da membrana (Figura 7). A formação dos poros ocorrerá de acordo com a difusão gradativa do não-solvente na membrana polimérica²³.

Devido ao tempo de indução para a formação de poros, a ocorrência de núcleos se difere na membrana. A primeira camada das sub-camadas da membrana possui poros maduros e abertos, quando o não-solvente começa a entrar na segunda camada ocorrerá a formação de poros nascentes (Figura 8)²¹.

Estes caminhos representam mudanças na composição do filme em um pequeno intervalo de tempo ou na composição total do filme. Combinado com o equilíbrio termodinâmico do sistema, a composição pode ser determinada ao cruzar a curva binodal (ponto do encontro de duas curvas) no diagrama ternário. Isto prevê quanto tempo depois da imersão a separação da fase começará aproximar-se da interface e, qual o perfil da composição da solução do polímero poderá existir naquele momento²⁴.

A alta afinidade favorece a remistura do sistema ternário, e a tendência da miscibilidade é de se mover para o eixo polímero-solvente no diagrama ternário. Consequentemente, é necessário menos não-solvente para a separação de fase líquido-líquido. Quando a afinidade entre o solvente e o não-solvente aumenta, o ponto a baixo do fim da linha da “gravata” muda para o canto do solvente no diagrama ternário. Isto significa que a fração de volume de não-solvente é pequena no polímero de fase pobre. Então, uma afinidade mais alta diminui a quantidade de não-solvente necessária para formação de poros.

Quando uma membrana polimérica é imersa em um banho coagulante uma certa quantidade de não-solvente faz a variação da composição cruzar o limite da curva binodal, o primeiro núcleo do polímero de fase pobre formará o poro nascente na primeira camada da membrana (Figura 7). A formação dos poros ocorrerá de acordo com a difusão gradativa do não-solvente na membrana polimérica²³.

Devido ao tempo de indução para a formação de poros, a ocorrência de núcleos se difere na membrana. A primeira camada das sub-camadas da membrana possui poros maduros e abertos, quando o não-solvente começa a entrar na segunda camada ocorrerá a formação de poros nascentes (Figura 8)²¹.

Estes caminhos representam mudanças na composição do filme em um pequeno intervalo de tempo ou na composição total do filme. Combinado com o equilíbrio termodinâmico do sistema, a composição pode ser determinada ao cruzar a curva binodal (ponto do encontro de duas curvas) no diagrama ternário. Isto prevê quanto tempo depois da imersão a separação da fase começará aproximar-se da interface e, qual o perfil da composição da solução do polímero poderá existir naquele momento²⁴.

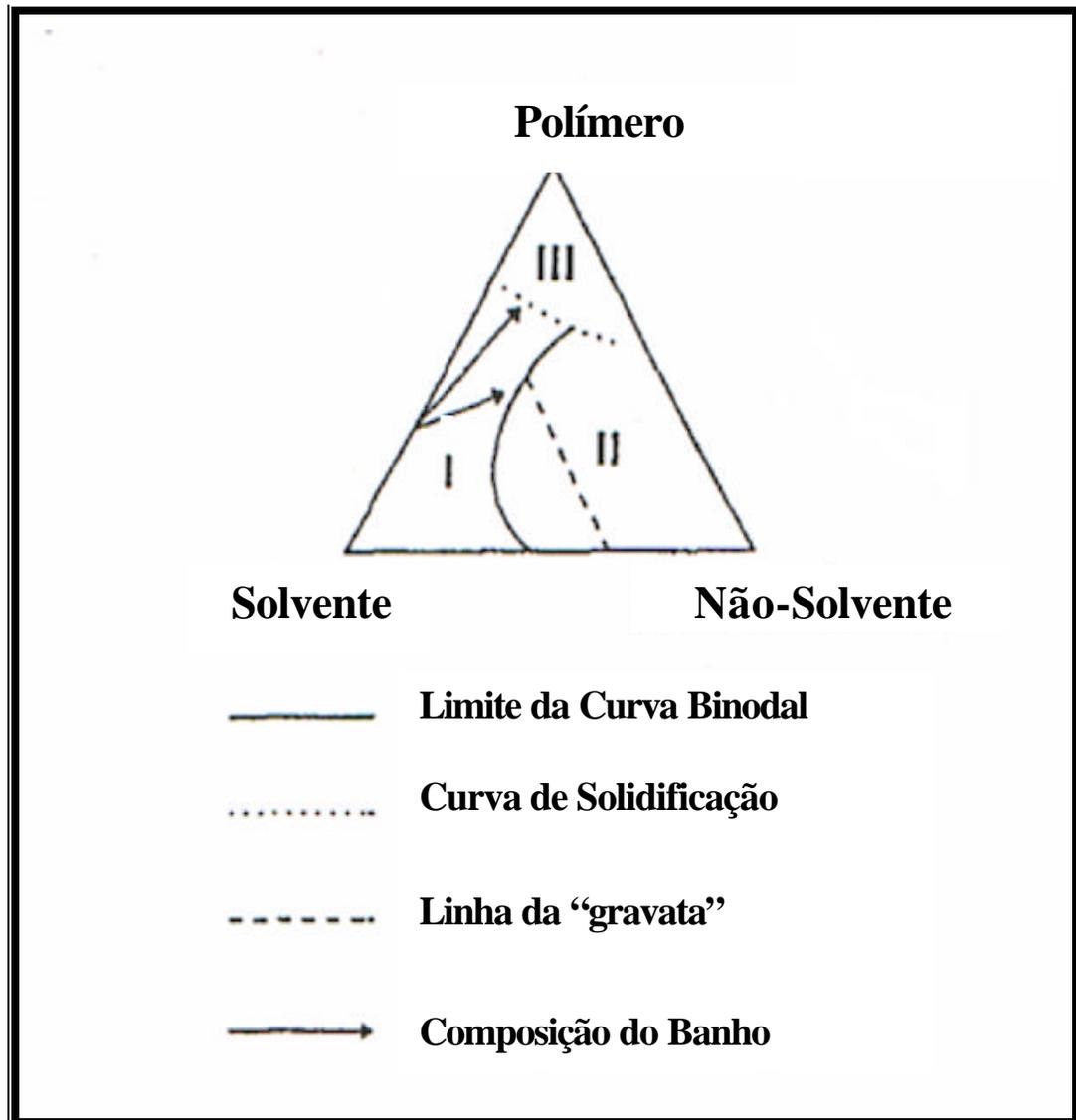


Figura 6. Ilustração do diagrama de fase ternário para o processo de preparo de membranas pela técnica de separação de fase.

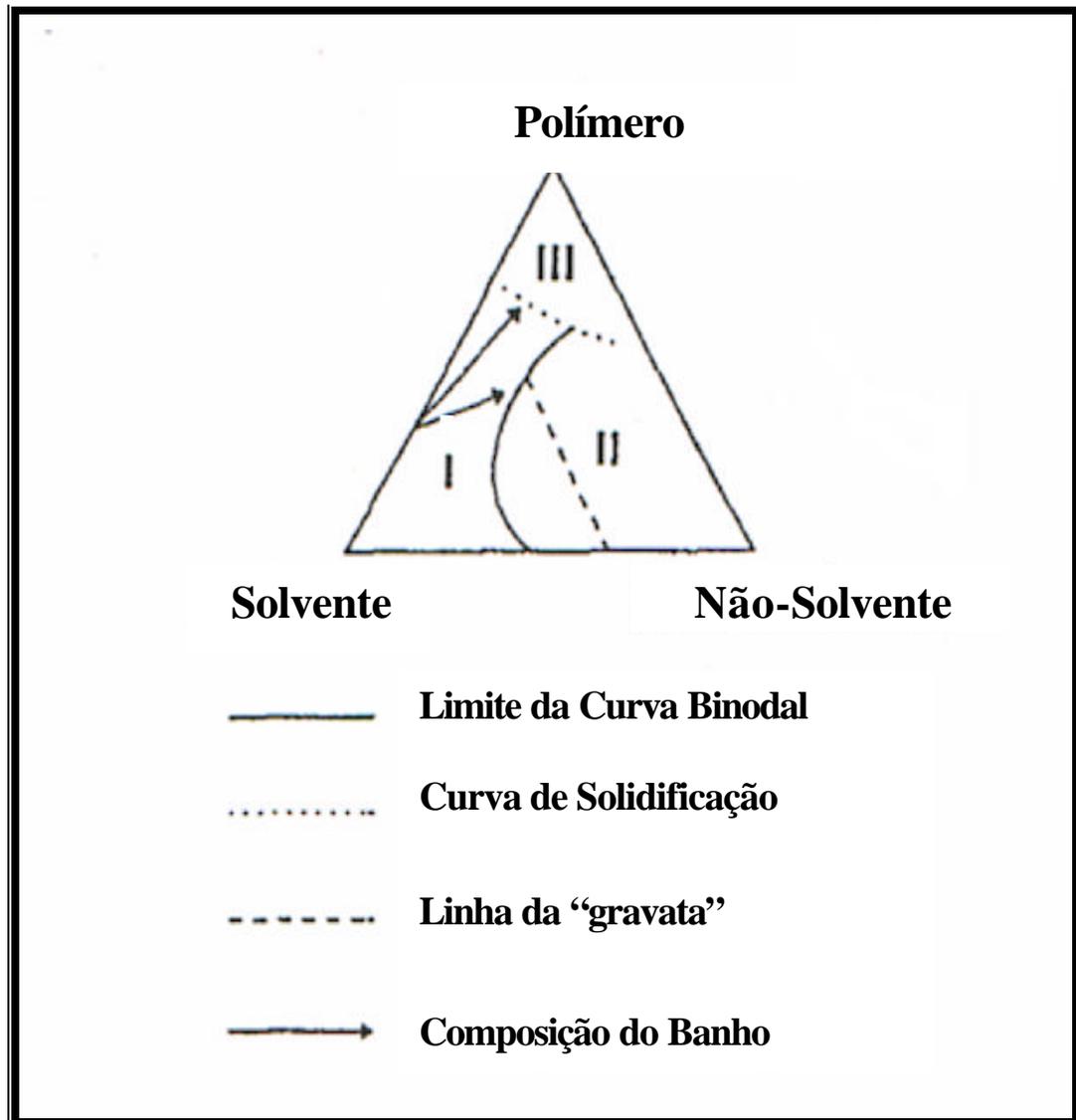


Figura 6. Ilustração do diagrama de fase ternário para o processo de preparo de membranas pela técnica de separação de fase.

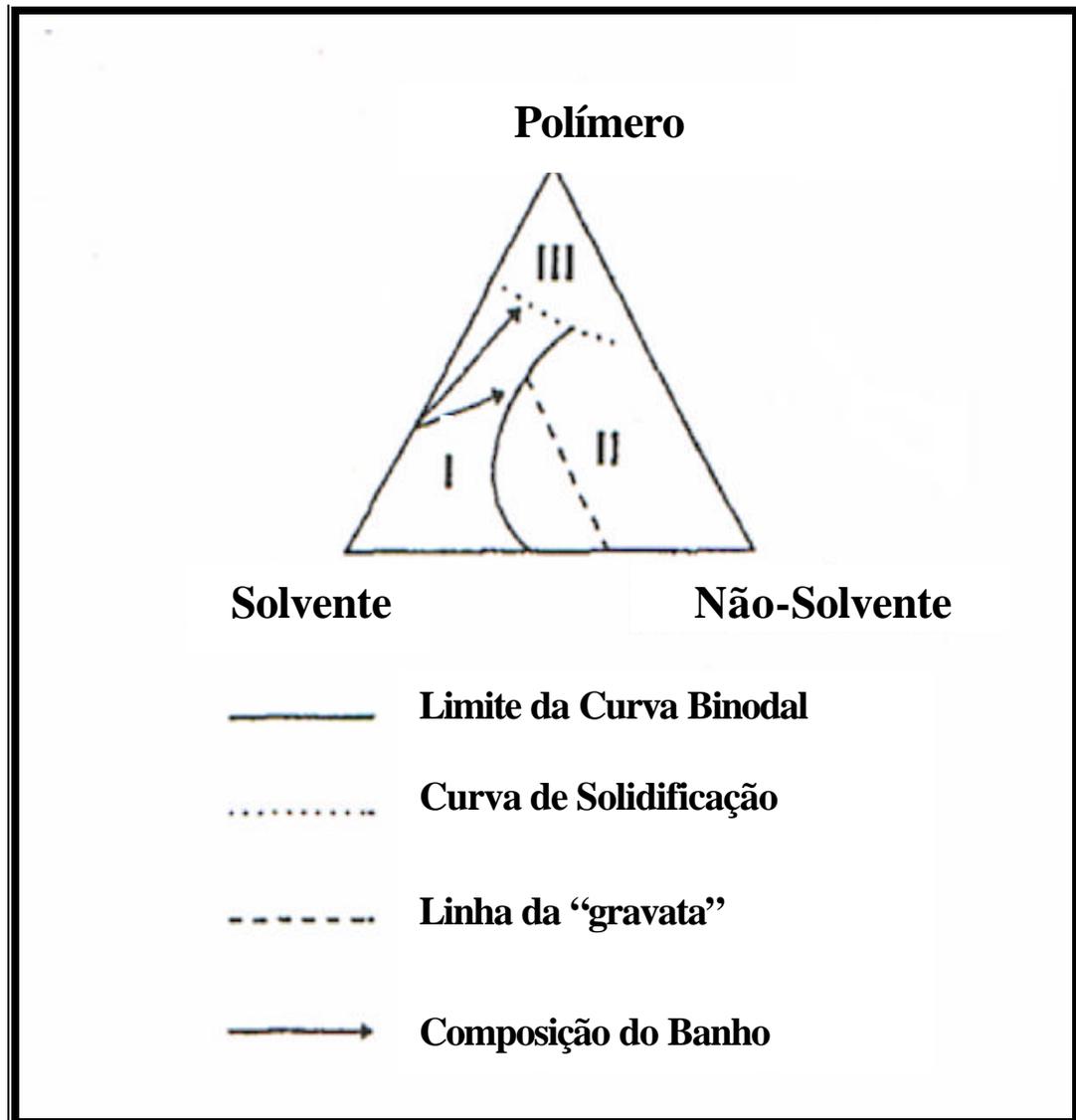


Figura 6. Ilustração do diagrama de fase ternário para o processo de preparo de membranas pela técnica de separação de fase.

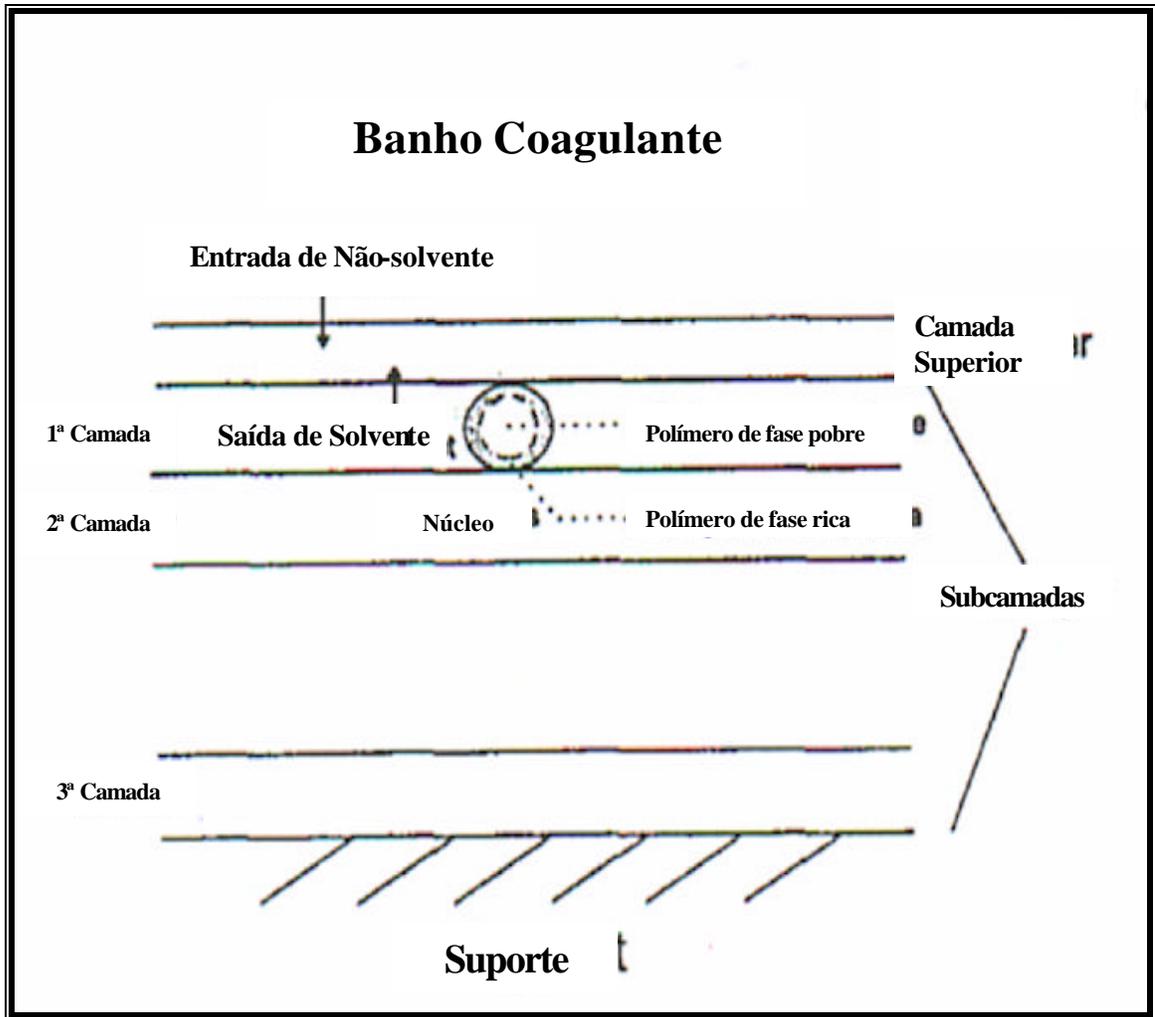


Figura 7. Representação esquemática de uma membrana imersa em banho e suas estruturas porosas.

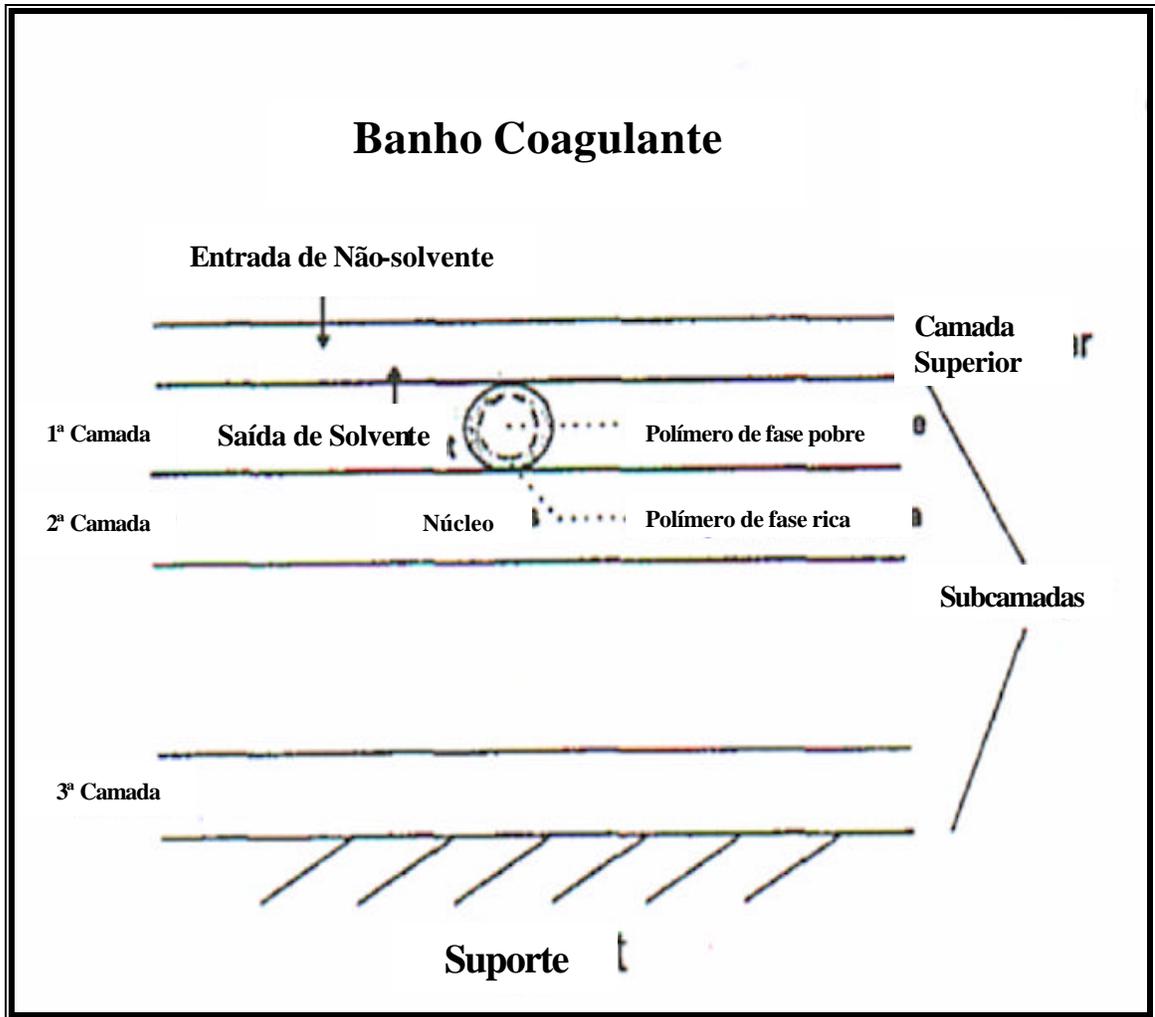


Figura 7. Representação esquemática de uma membrana imersa em banho e suas estruturas porosas.

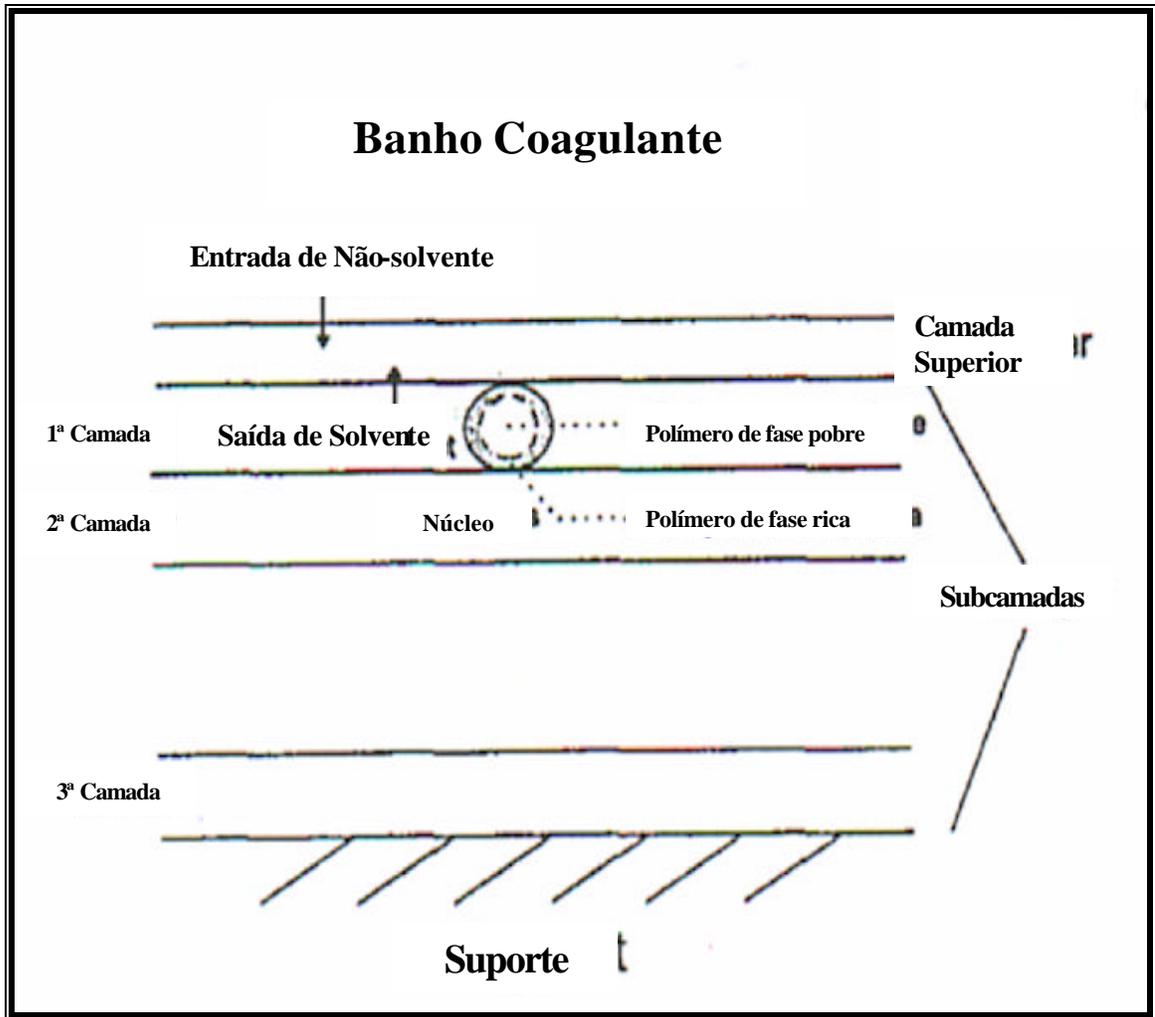


Figura 7. Representação esquemática de uma membrana imersa em banho e suas estruturas porosas.

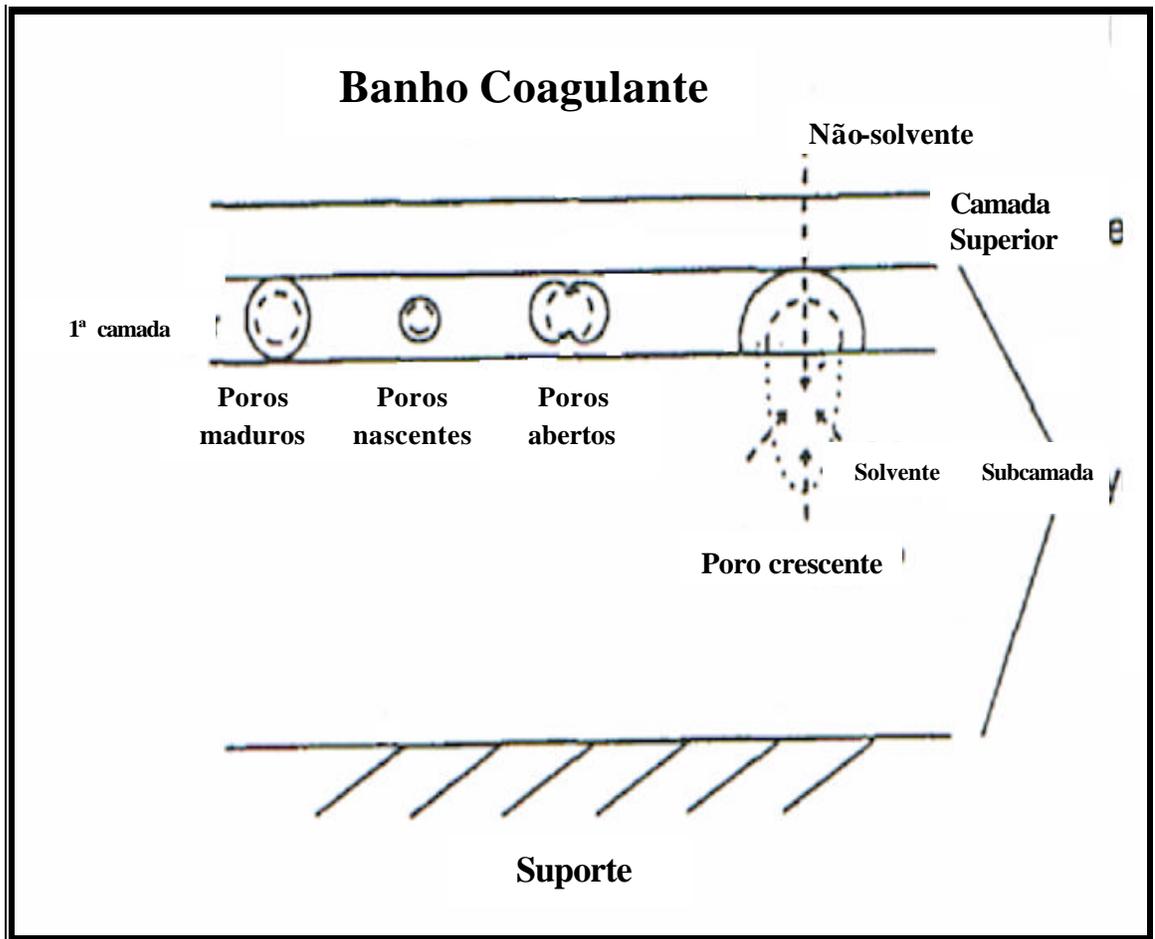


Figura 8. Esquema da formação e crescimento de poros em membranas poliméricas obtidas pela técnica de separação de fase.

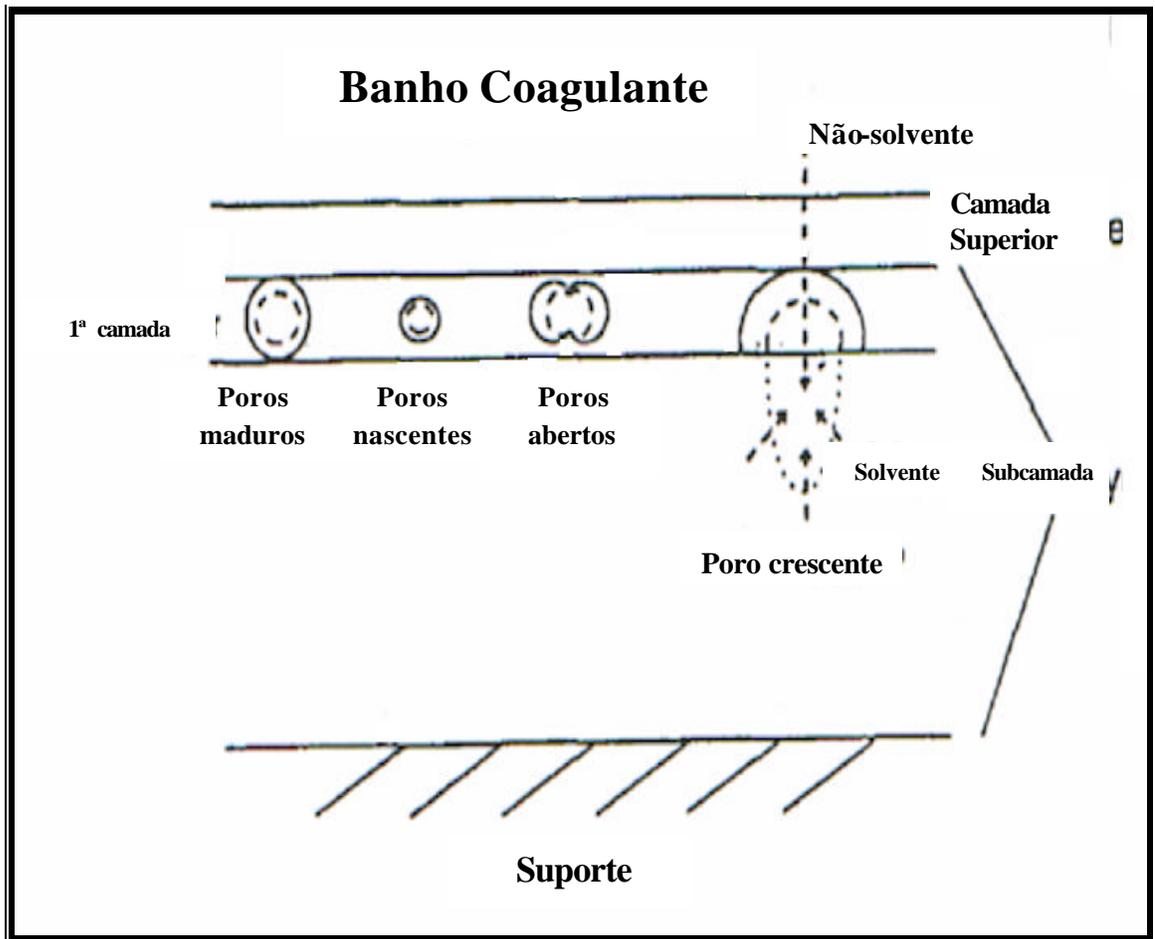


Figura 8. Esquema da formação e crescimento de poros em membranas poliméricas obtidas pela técnica de separação de fase.

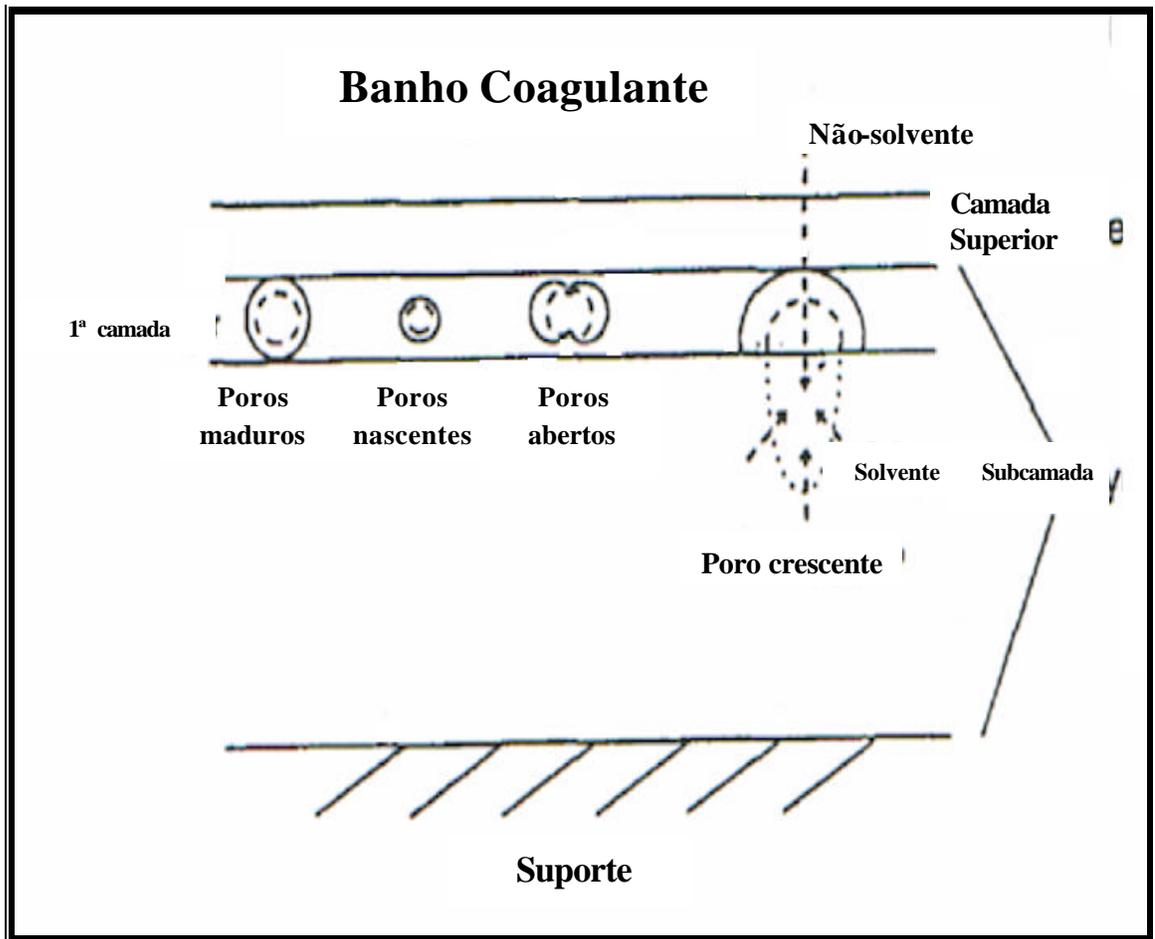


Figura 8. Esquema da formação e crescimento de poros em membranas poliméricas obtidas pela técnica de separação de fase.

1.3. Sistema de liberação de fármacos para o tratamento de queimados

O controle da liberação de fármaco ocorre quando um polímero natural ou sintético combinado com um fármaco ou agente bioativo, interage com o ambiente biológico no qual foi aplicado²².

Hidrogéis poliméricos tem sido empregados para o controle da liberação de fármacos ou agentes bioativos devido às suas propriedades físicas, tais como: hidrofiliabilidade e força elástica. Para o projeto de sistemas de liberação controlada de fármacos o material deve ser quimicamente inerte, isento de impurezas, possuir biocompatibilidade, e ser facilmente processável²².

Existem três mecanismos primários pelos quais agentes ativos podem ser liberados: difusão, degradação, e intumescimento seguido de difusão. O processo de difusão ocorre quando um agente bioativo atravessa a membrana polimérica que forma o sistema de liberação. A difusão pode ocorrer em escala macroscópica, através de poros no polímero ou a nível molecular, passando entre as cadeias poliméricas.

A difusão ocorre quando o fármaco passa da matriz polimérica para o ambiente interno. A taxa de liberação de fármaco pode permanecer constante no tempo como é mostrado na Figura 9²⁴. Neste caso, um reservatório (de fármaco sólido, ou solução de fármaco altamente concentrado) é cercado pela matriz polimérica. A única estrutura que limita a liberação do fármaco efetivamente é a camada de polímero que cerca o reservatório. Desde que o polímero envolva uniformemente o fármaco, a taxa de difusão do agente bioativo pode ser mantida constante ao longo do tempo.

Para os sistemas de difusão-controlada, o dispositivo de liberação de fármacos deve ser estável no ambiente biológico permitindo a difusão do fármaco através de poros ou estrutura macromolecular do polímero. Os grupos funcionais ao longo da cadeia polimérica podem interagir com o meio externo (temperatura, força iônica, e pH) sendo possível desta maneira modular-se a liberação de fármacos²⁶.

1.3. Sistema de liberação de fármacos para o tratamento de queimados

O controle da liberação de fármaco ocorre quando um polímero natural ou sintético combinado com um fármaco ou agente bioativo, interage com o ambiente biológico no qual foi aplicado²².

Hidrogéis poliméricos tem sido empregados para o controle da liberação de fármacos ou agentes bioativos devido às suas propriedades físicas, tais como: hidrofiliabilidade e força elástica. Para o projeto de sistemas de liberação controlada de fármacos o material deve ser quimicamente inerte, isento de impurezas, possuir biocompatibilidade, e ser facilmente processável²².

Existem três mecanismos primários pelos quais agentes ativos podem ser liberados: difusão, degradação, e intumescimento seguido de difusão. O processo de difusão ocorre quando um agente bioativo atravessa a membrana polimérica que forma o sistema de liberação. A difusão pode ocorrer em escala macroscópica, através de poros no polímero ou a nível molecular, passando entre as cadeias poliméricas.

A difusão ocorre quando o fármaco passa da matriz polimérica para o ambiente interno. A taxa de liberação de fármaco pode permanecer constante no tempo como é mostrado na Figura 9²⁴. Neste caso, um reservatório (de fármaco sólido, ou solução de fármaco altamente concentrado) é cercado pela matriz polimérica. A única estrutura que limita a liberação do fármaco efetivamente é a camada de polímero que cerca o reservatório. Desde que o polímero envolva uniformemente o fármaco, a taxa de difusão do agente bioativo pode ser mantida constante ao longo do tempo.

Para os sistemas de difusão-controlada, o dispositivo de liberação de fármacos deve ser estável no ambiente biológico permitindo a difusão do fármaco através de poros ou estrutura macromolecular do polímero. Os grupos funcionais ao longo da cadeia polimérica podem interagir com o meio externo (temperatura, força iônica, e pH) sendo possível desta maneira modular-se a liberação de fármacos²⁶.

1.3. Sistema de liberação de fármacos para o tratamento de queimados

O controle da liberação de fármaco ocorre quando um polímero natural ou sintético combinado com um fármaco ou agente bioativo, interage com o ambiente biológico no qual foi aplicado²².

Hidrogéis poliméricos tem sido empregados para o controle da liberação de fármacos ou agentes bioativos devido às suas propriedades físicas, tais como: hidrofiliabilidade e força elástica. Para o projeto de sistemas de liberação controlada de fármacos o material deve ser quimicamente inerte, isento de impurezas, possuir biocompatibilidade, e ser facilmente processável²².

Existem três mecanismos primários pelos quais agentes ativos podem ser liberados: difusão, degradação, e intumescimento seguido de difusão. O processo de difusão ocorre quando um agente bioativo atravessa a membrana polimérica que forma o sistema de liberação. A difusão pode ocorrer em escala macroscópica, através de poros no polímero ou a nível molecular, passando entre as cadeias poliméricas.

A difusão ocorre quando o fármaco passa da matriz polimérica para o ambiente interno. A taxa de liberação de fármaco pode permanecer constante no tempo como é mostrado na Figura 9²⁴. Neste caso, um reservatório (de fármaco sólido, ou solução de fármaco altamente concentrado) é cercado pela matriz polimérica. A única estrutura que limita a liberação do fármaco efetivamente é a camada de polímero que cerca o reservatório. Desde que o polímero envolva uniformemente o fármaco, a taxa de difusão do agente bioativo pode ser mantida constante ao longo do tempo.

Para os sistemas de difusão-controlada, o dispositivo de liberação de fármacos deve ser estável no ambiente biológico permitindo a difusão do fármaco através de poros ou estrutura macromolecular do polímero. Os grupos funcionais ao longo da cadeia polimérica podem interagir com o meio externo (temperatura, força iônica, e pH) sendo possível desta maneira modular-se a liberação de fármacos²⁶.

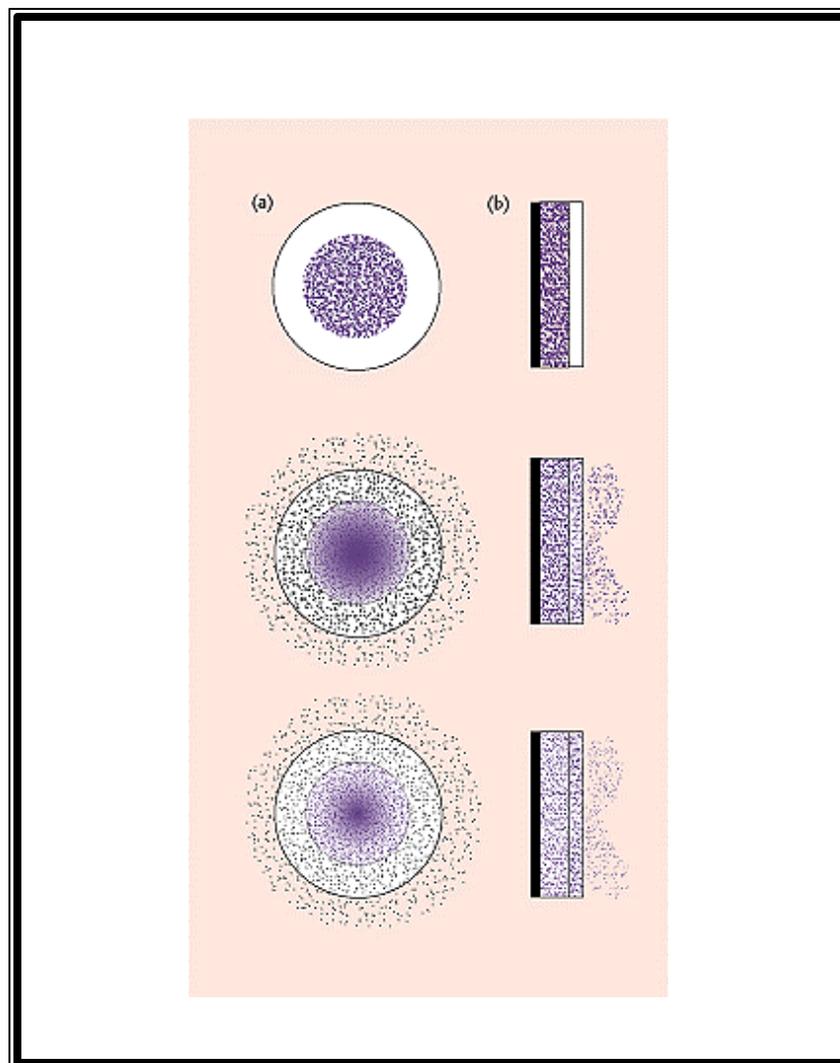


Figura 9. Sistema de liberação controlada de agentes bioativos de membranas poliméricas (b) ou microesferas (a).

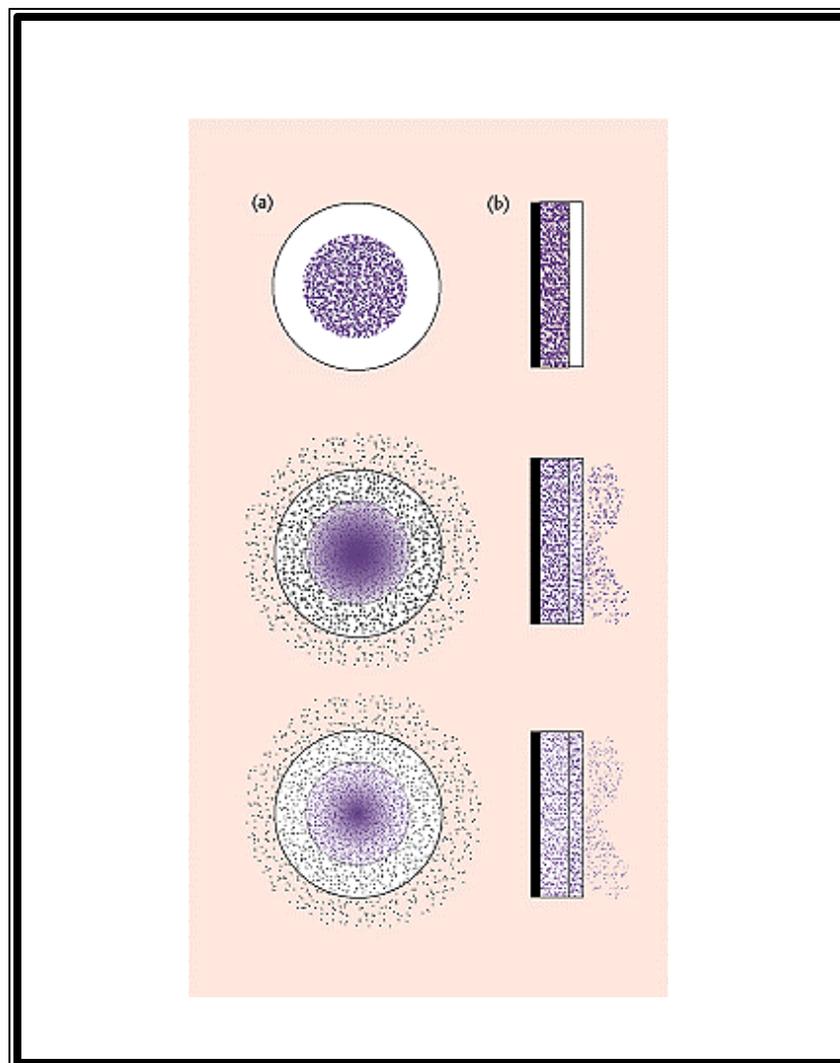


Figura 9. Sistema de liberação controlada de agentes bioativos de membranas poliméricas (b) ou microesferas (a).

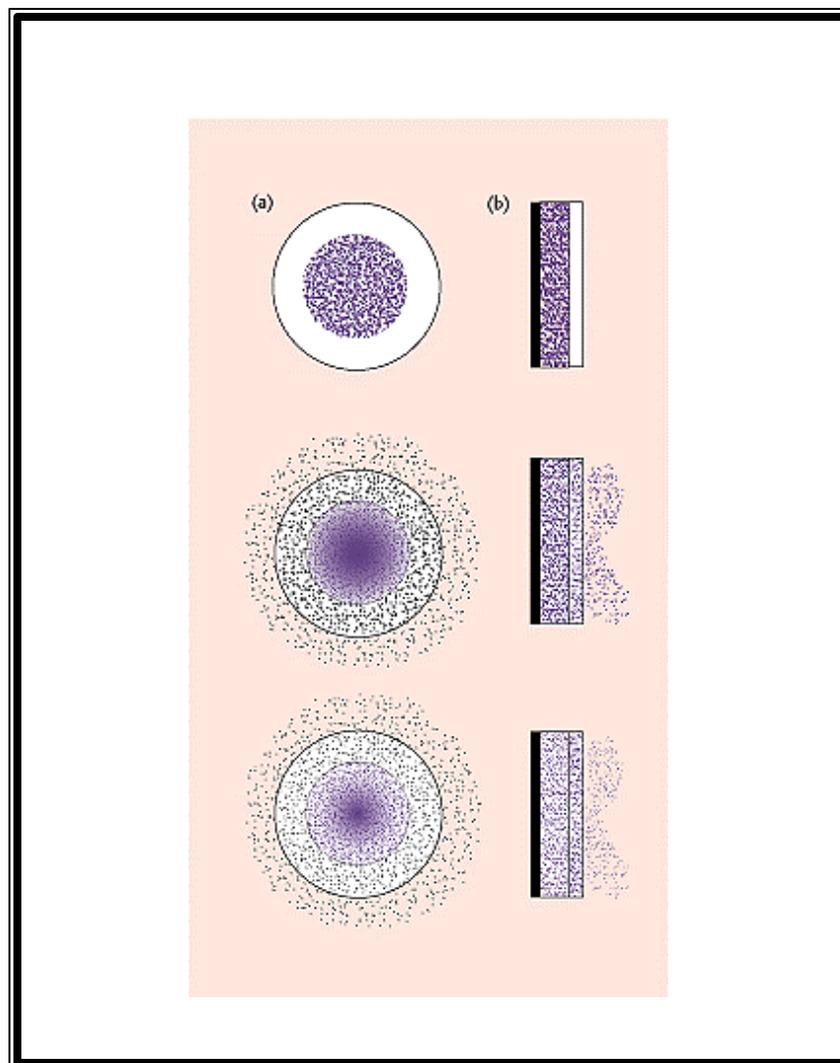


Figura 9. Sistema de liberação controlada de agentes bioativos de membranas poliméricas (b) ou microesferas (a).

1.4. Generalidades sobre a Quitosana

A quitina (Figura 10) é um polímero natural sendo o segundo recurso orgânico mais abundante na natureza relativo à celulose²⁷. Extraído de crustáceos, insetos, e da parede celular dos fungos, estima-se que bilhões de toneladas de quitina, são sintetizadas ao ano na natureza.

A desacetilação da quitina produz a quitosana, um polímero catiônico de excelentes propriedades antimicrobiais. A quitina é comumente desperdiçada nos processos de industrialização de alimentos marinhos (frutos do mar). Este polímero natural é encontrado em abundância na natureza e sua utilização ainda não está otimizada a nível industrial. As vantagens deste polímero incluem sua disponibilidade, baixo custo, e biodegradabilidade.

Estimativas indicam que, aproximadamente 150.000 toneladas de camarões, 25.000 toneladas de lagostas e 85.000 toneladas de caranguejos e siris são processados anualmente nos Estados Unidos²³. Somente 15-20% da massa total destes animais são comestíveis, e o material descartado, se processado totalmente, pode se transformar em 15.000 toneladas de quitina. Os fungos apresentam-se como outra fonte de interesse comercial para a obtenção de quitina²⁷.

A quitosana (Ch) é um copolímero natural contendo uma mistura de unidades de β -(1→4)-2-amino-2-dioxido-D-glicose e β -(1→4)-2-acetamido-2-dioxido-D-glicose. A quitosana é aplicada em várias áreas da biomedicina podendo ser utilizada como membrana para rins artificiais, suturas de grande poder de absorção, sistemas de liberação controlada de medicamentos e suportes para imobilização de enzimas²⁸. A Tabela 1 fornece as principais fontes de quitina na natureza. O método comercial para produção da quitina e quitosana é mostrado na Figura 11. Alguns dos processos envolvidos são drásticos causando degradação da cadeia polimérica tais como a desacetilação da quitina à quitosana por hidrólise alcalina. Para a produção de 1kg de quitosana utiliza-se em média cerca de 10kg de casca de camarão^{29,30}.

O grau de desacetilação resultante após o processo é de 70-80%. A Tabela 2 ilustra a matéria prima necessária para a obtenção da quitosana.

1.4. Generalidades sobre a Quitosana

A quitina (Figura 10) é um polímero natural sendo o segundo recurso orgânico mais abundante na natureza relativo à celulose²⁷. Extraído de crustáceos, insetos, e da parede celular dos fungos, estima-se que bilhões de toneladas de quitina, são sintetizadas ao ano na natureza.

A desacetilação da quitina produz a quitosana, um polímero catiônico de excelentes propriedades antimicrobiais. A quitina é comumente desperdiçada nos processos de industrialização de alimentos marinhos (frutos do mar). Este polímero natural é encontrado em abundância na natureza e sua utilização ainda não está otimizada a nível industrial. As vantagens deste polímero incluem sua disponibilidade, baixo custo, e biodegradabilidade.

Estimativas indicam que, aproximadamente 150.000 toneladas de camarões, 25.000 toneladas de lagostas e 85.000 toneladas de caranguejos e siris são processados anualmente nos Estados Unidos²³. Somente 15-20% da massa total destes animais são comestíveis, e o material descartado, se processado totalmente, pode se transformar em 15.000 toneladas de quitina. Os fungos apresentam-se como outra fonte de interesse comercial para a obtenção de quitina²⁷.

A quitosana (Ch) é um copolímero natural contendo uma mistura de unidades de β -(1→4)-2-amino-2-dioxido-D-glicose e β -(1→4)-2-acetamido-2-dioxido-D-glicose. A quitosana é aplicada em várias áreas da biomedicina podendo ser utilizada como membrana para rins artificiais, suturas de grande poder de absorção, sistemas de liberação controlada de medicamentos e suportes para imobilização de enzimas²⁸. A Tabela 1 fornece as principais fontes de quitina na natureza. O método comercial para produção da quitina e quitosana é mostrado na Figura 11. Alguns dos processos envolvidos são drásticos causando degradação da cadeia polimérica tais como a desacetilação da quitina à quitosana por hidrólise alcalina. Para a produção de 1kg de quitosana utiliza-se em média cerca de 10kg de casca de camarão^{29,30}.

O grau de desacetilação resultante após o processo é de 70-80%. A Tabela 2 ilustra a matéria prima necessária para a obtenção da quitosana.

1.4. Generalidades sobre a Quitosana

A quitina (Figura 10) é um polímero natural sendo o segundo recurso orgânico mais abundante na natureza relativo à celulose²⁷. Extraído de crustáceos, insetos, e da parede celular dos fungos, estima-se que bilhões de toneladas de quitina, são sintetizadas ao ano na natureza.

A desacetilação da quitina produz a quitosana, um polímero catiônico de excelentes propriedades antimicrobiais. A quitina é comumente desperdiçada nos processos de industrialização de alimentos marinhos (frutos do mar). Este polímero natural é encontrado em abundância na natureza e sua utilização ainda não está otimizada a nível industrial. As vantagens deste polímero incluem sua disponibilidade, baixo custo, e biodegradabilidade.

Estimativas indicam que, aproximadamente 150.000 toneladas de camarões, 25.000 toneladas de lagostas e 85.000 toneladas de caranguejos e siris são processados anualmente nos Estados Unidos²³. Somente 15-20% da massa total destes animais são comestíveis, e o material descartado, se processado totalmente, pode se transformar em 15.000 toneladas de quitina. Os fungos apresentam-se como outra fonte de interesse comercial para a obtenção de quitina²⁷.

A quitosana (Ch) é um copolímero natural contendo uma mistura de unidades de β -(1→4)-2-amino-2-dioxido-D-glicose e β -(1→4)-2-acetamido-2-dioxido-D-glicose. A quitosana é aplicada em várias áreas da biomedicina podendo ser utilizada como membrana para rins artificiais, suturas de grande poder de absorção, sistemas de liberação controlada de medicamentos e suportes para imobilização de enzimas²⁸. A Tabela 1 fornece as principais fontes de quitina na natureza. O método comercial para produção da quitina e quitosana é mostrado na Figura 11. Alguns dos processos envolvidos são drásticos causando degradação da cadeia polimérica tais como a desacetilação da quitina à quitosana por hidrólise alcalina. Para a produção de 1kg de quitosana utiliza-se em média cerca de 10kg de casca de camarão^{29,30}.

O grau de desacetilação resultante após o processo é de 70-80%. A Tabela 2 ilustra a matéria prima necessária para a obtenção da quitosana.

Tabela 1. Ocorrência e origem da quitina²²:

Artrópodes (invertebrados)		
Animais marinhos	Insetos	Microorganismos
Anelídea	Escorpiões	Algas verdes
Molusco	Aranhas	Leveduras (β -tipo)
Coelenterata	Lagartas	Fungos
Crustáceos	Formigas	Micelas <i>Penicillium</i>
Lagostas	Baratas	
Caranguejos e Siris	Besouros	
Camarão		

Tabela 2. Matéria prima requerida para a manufatura de 1kg de quitina/quitosana utilizando casca de camarão²³.

Matéria Prima	Quantidade
Acido Clorídrico	6,3kg
Hidróxido de Sódio	1,8kg
Gás Nitrogênio	0,25kg

A maioria dos polissacarídeos comerciais são neutros ou ácidos, sendo a quitosana um polissacarídeo básico. Em pH neutro ou básico a quitosana mantém grupos $-NH_2$ livres, sendo insolúvel em água. Em pH ácido, sua solubilidade em água aumenta devido à protonação dos grupos aminas. Sendo a quitosana um polieletrólito linear em pH ácido, possui elevada densidade de carga, 1 carga por glucosamina ($Glc-NH_2$). Assim, ambos, o pH e a força iônica, exercem um impacto importante na viscosidade intrínseca de uma solução aquosa de quitosana. A Figura 11 ilustra a rota química para a obtenção dos biopolímeros quitina e quitosana.

Tabela 1. Ocorrência e origem da quitina²²:

Artrópodes (invertebrados)		
Animais marinhos	Insetos	Microorganismos
Anelídea	Escorpiões	Algas verdes
Molusco	Aranhas	Leveduras (β -tipo)
Coelenterata	Lagartas	Fungos
Crustáceos	Formigas	Micelas <i>Penicillium</i>
Lagostas	Baratas	
Caranguejos e Siris	Besouros	
Camarão		

Tabela 2. Matéria prima requerida para a manufatura de 1kg de quitina/quitosana utilizando casca de camarão²³.

Matéria Prima	Quantidade
Acido Clorídrico	6,3kg
Hidróxido de Sódio	1,8kg
Gás Nitrogênio	0,25kg

A maioria dos polissacarídeos comerciais são neutros ou ácidos, sendo a quitosana um polissacarídeo básico. Em pH neutro ou básico a quitosana mantém grupos $-NH_2$ livres, sendo insolúvel em água. Em pH ácido, sua solubilidade em água aumenta devido à protonação dos grupos aminas. Sendo a quitosana um polieletrólito linear em pH ácido, possui elevada densidade de carga, 1 carga por glucosamina ($Glc-NH_2$). Assim, ambos, o pH e a força iônica, exercem um impacto importante na viscosidade intrínseca de uma solução aquosa de quitosana. A Figura 11 ilustra a rota química para a obtenção dos biopolímeros quitina e quitosana.

Tabela 1. Ocorrência e origem da quitina²²:

Artrópodes (invertebrados)		
Animais marinhos	Insetos	Microorganismos
Anelídea	Escorpiões	Algas verdes
Molusco	Aranhas	Leveduras (β -tipo)
Coelenterata	Lagartas	Fungos
Crustáceos	Formigas	Micelas <i>Penicillium</i>
Lagostas	Baratas	
Caranguejos e Siris	Besouros	
Camarão		

Tabela 2. Matéria prima requerida para a manufatura de 1kg de quitina/quitosana utilizando casca de camarão²³.

Matéria Prima	Quantidade
Acido Clorídrico	6,3kg
Hidróxido de Sódio	1,8kg
Gás Nitrogênio	0,25kg

A maioria dos polissacarídeos comerciais são neutros ou ácidos, sendo a quitosana um polissacarídeo básico. Em pH neutro ou básico a quitosana mantém grupos $-NH_2$ livres, sendo insolúvel em água. Em pH ácido, sua solubilidade em água aumenta devido à protonação dos grupos aminas. Sendo a quitosana um polieletrólito linear em pH ácido, possui elevada densidade de carga, 1 carga por glucosamina ($Glc-NH_2$). Assim, ambos, o pH e a força iônica, exercem um impacto importante na viscosidade intrínseca de uma solução aquosa de quitosana. A Figura 11 ilustra a rota química para a obtenção dos biopolímeros quitina e quitosana.

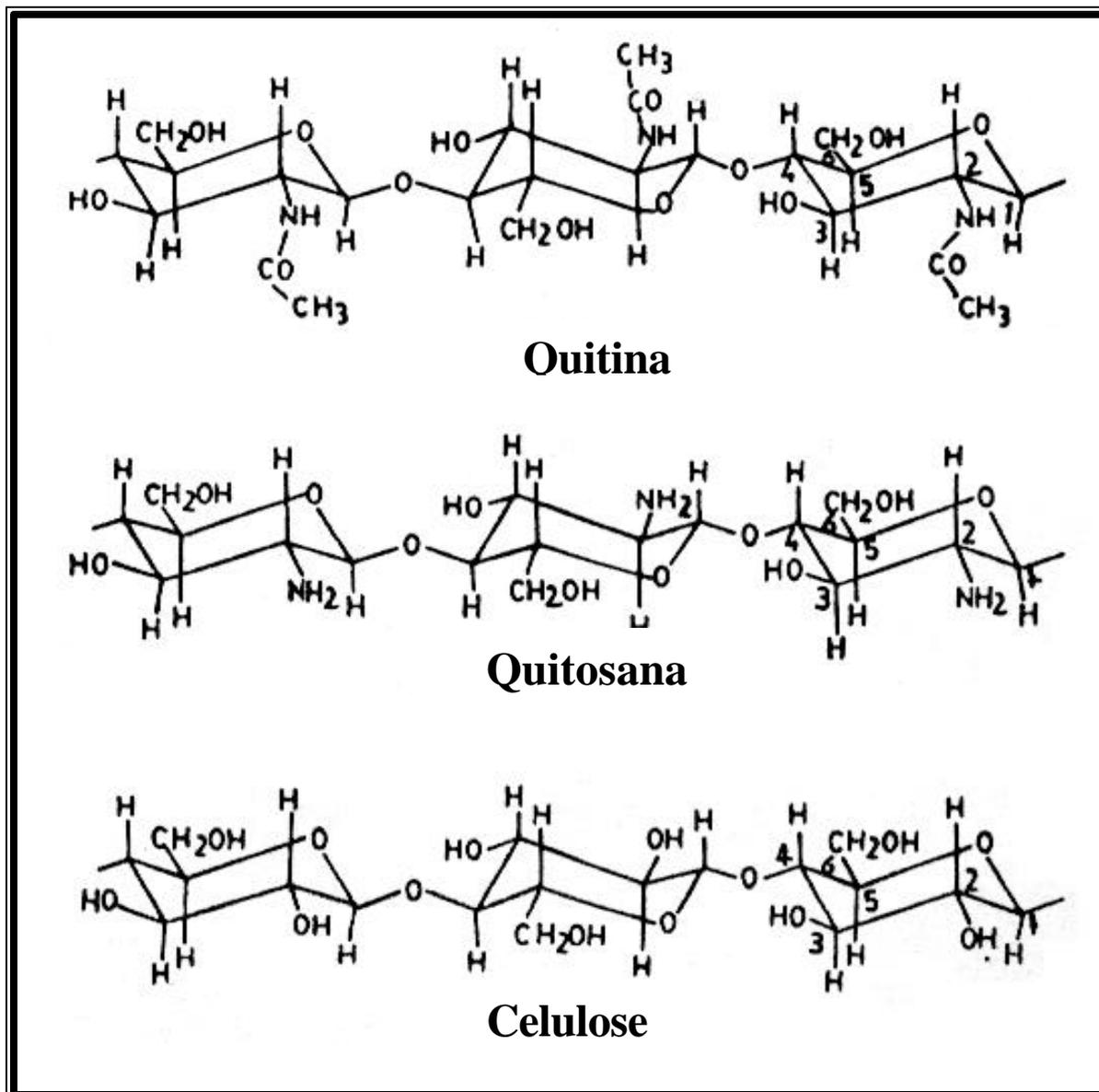


Figura 10. Representação das estruturas químicas dos biopolímeros: quitina, quitosana e celulose.

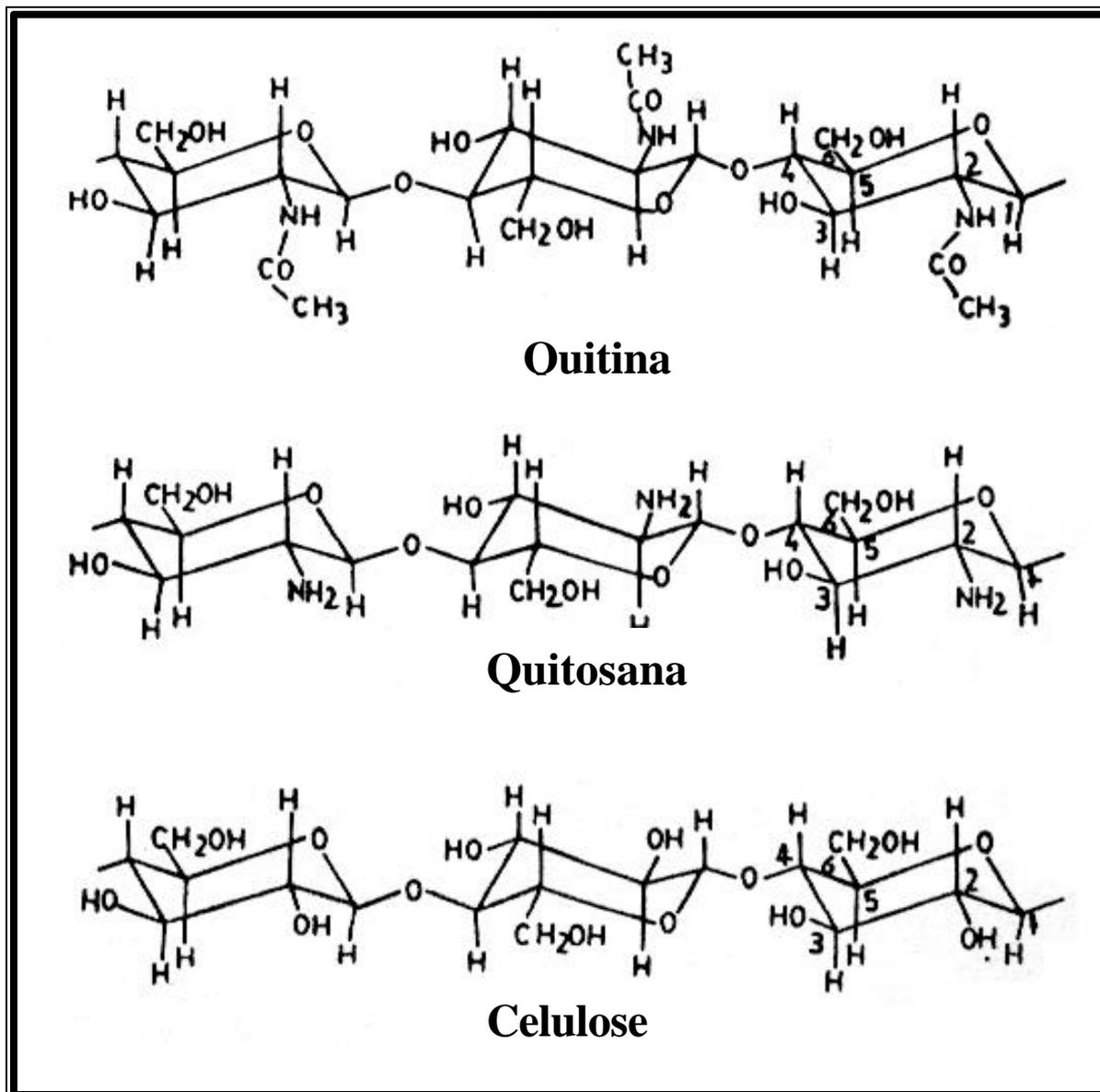


Figura 10. Representação das estruturas químicas dos biopolímeros: quitina, quitosana e celulose.

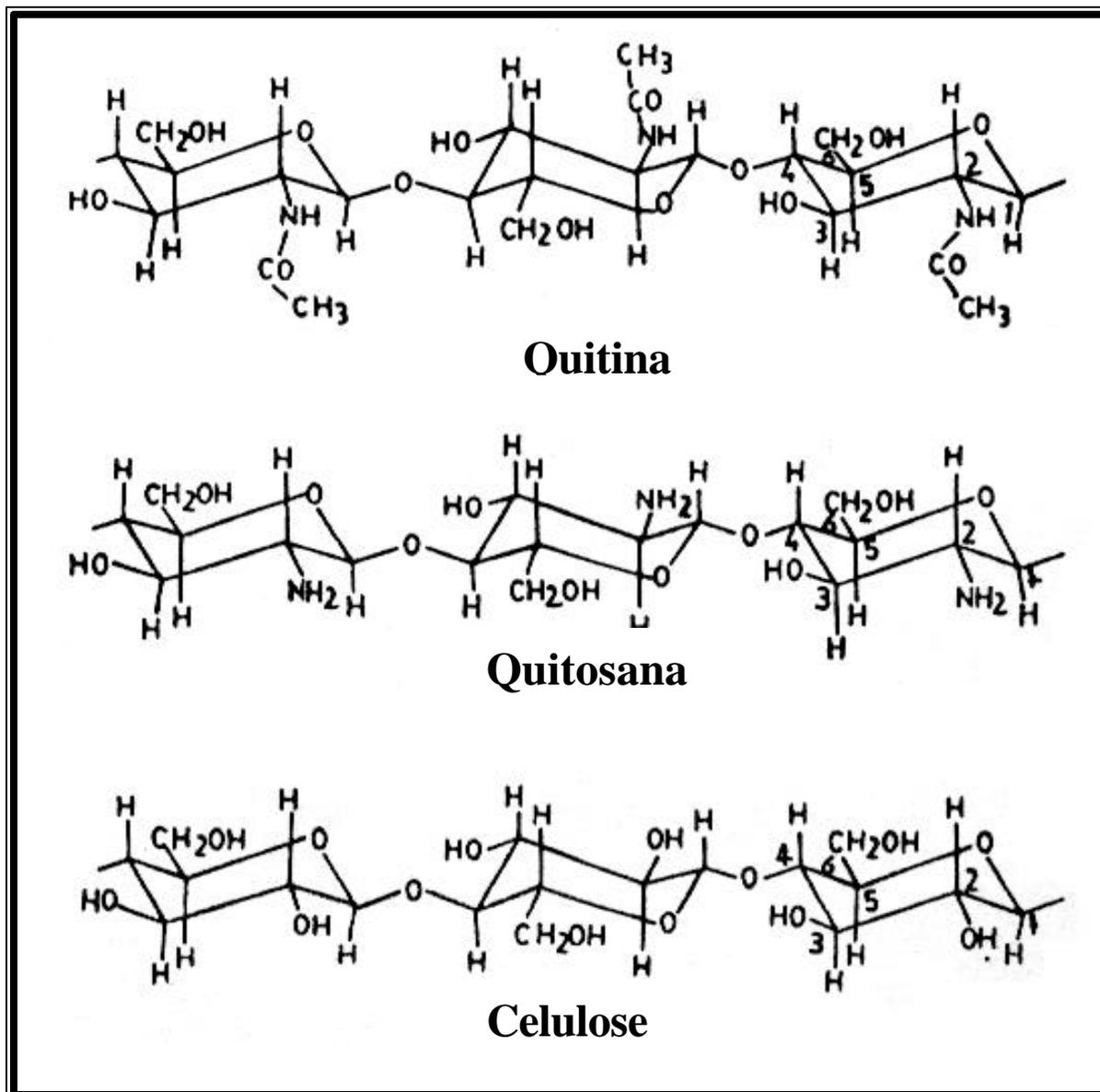


Figura 10. Representação das estruturas químicas dos biopolímeros: quitina, quitosana e celulose.

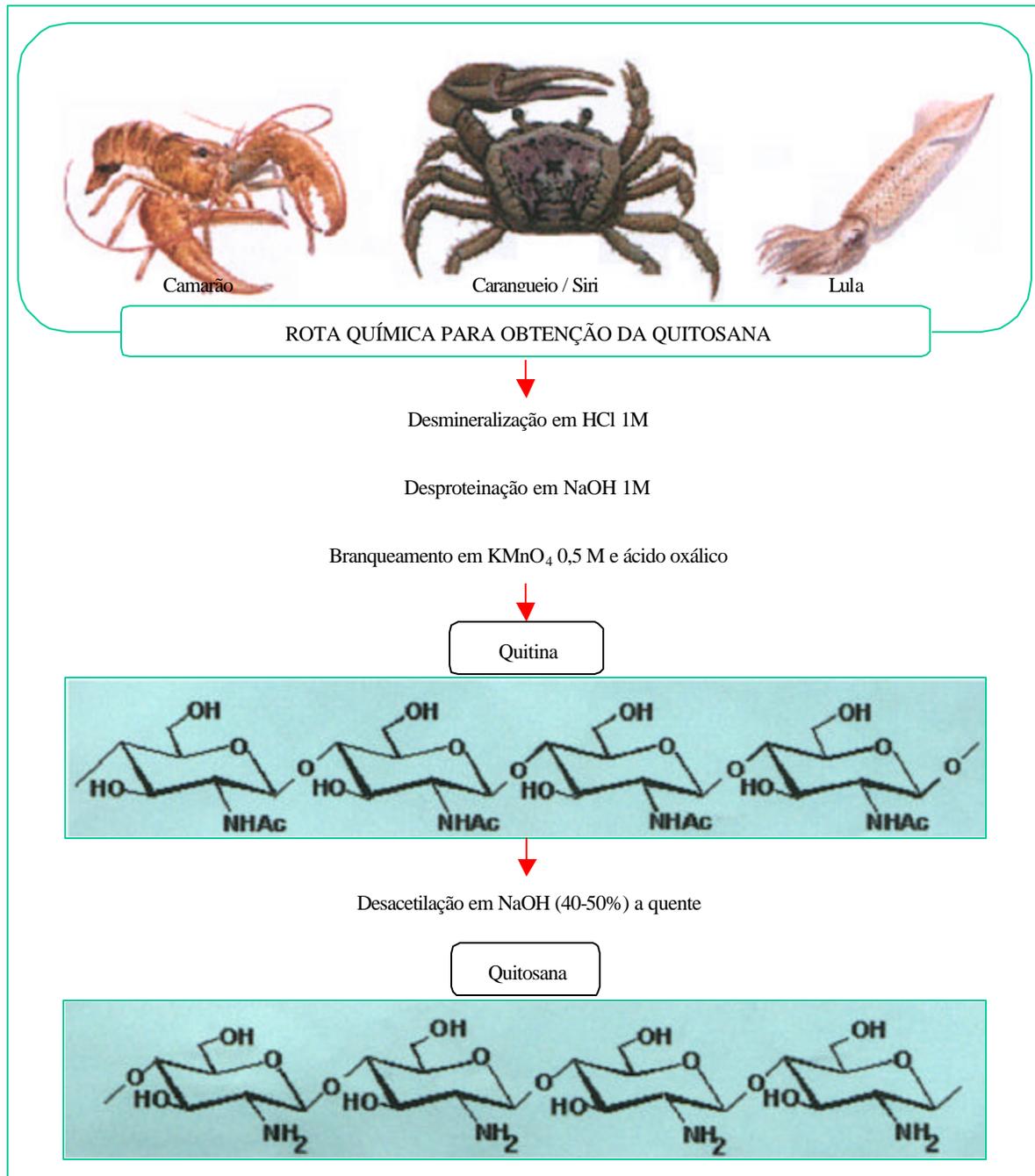


Figura 11. Fluxograma ilustrando o processamento da biomassa marinha para a obtenção da quitina e quitosana.

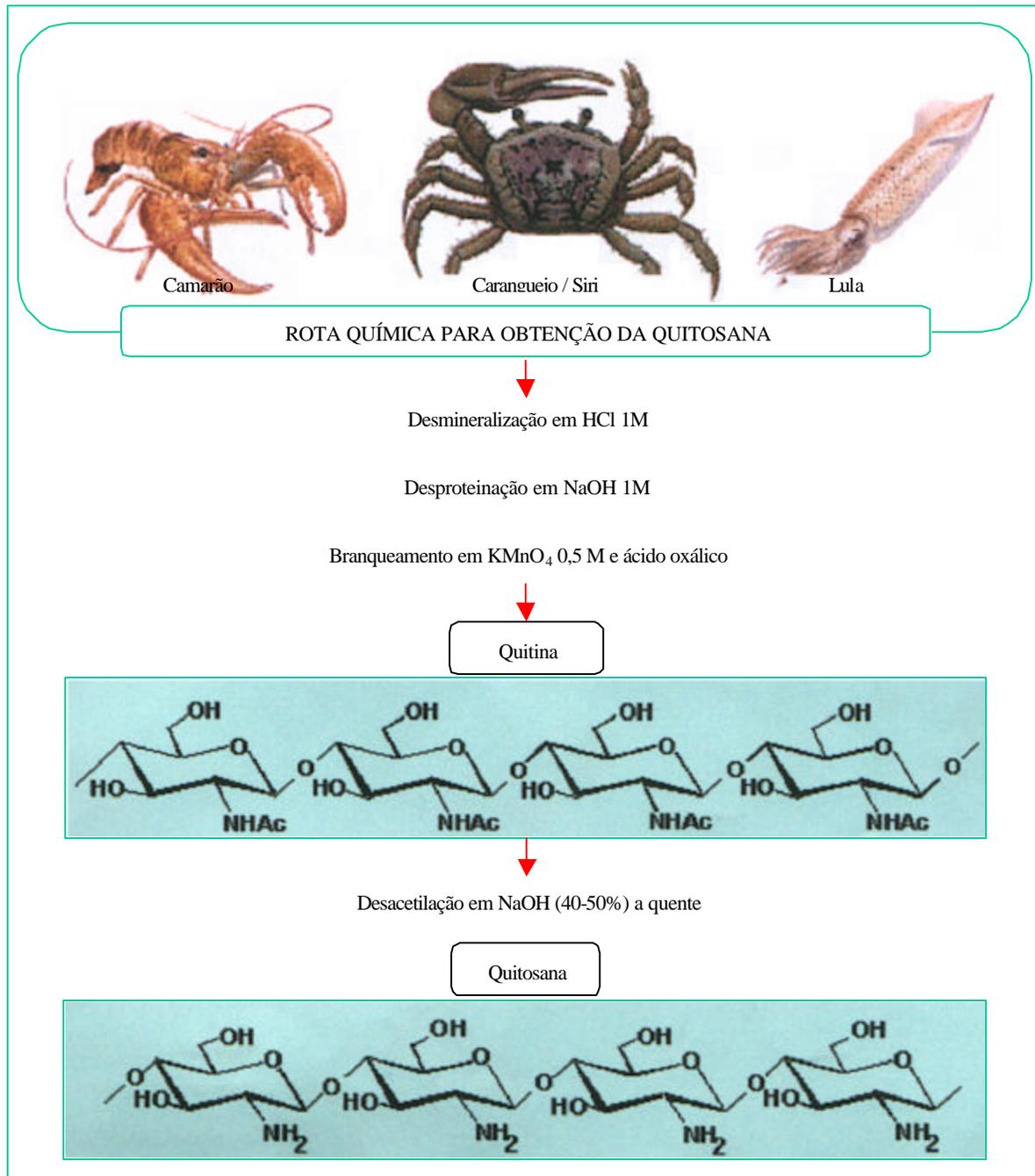


Figura 11. Fluxograma ilustrando o processamento da biomassa marinha para a obtenção da quitina e quitosana.

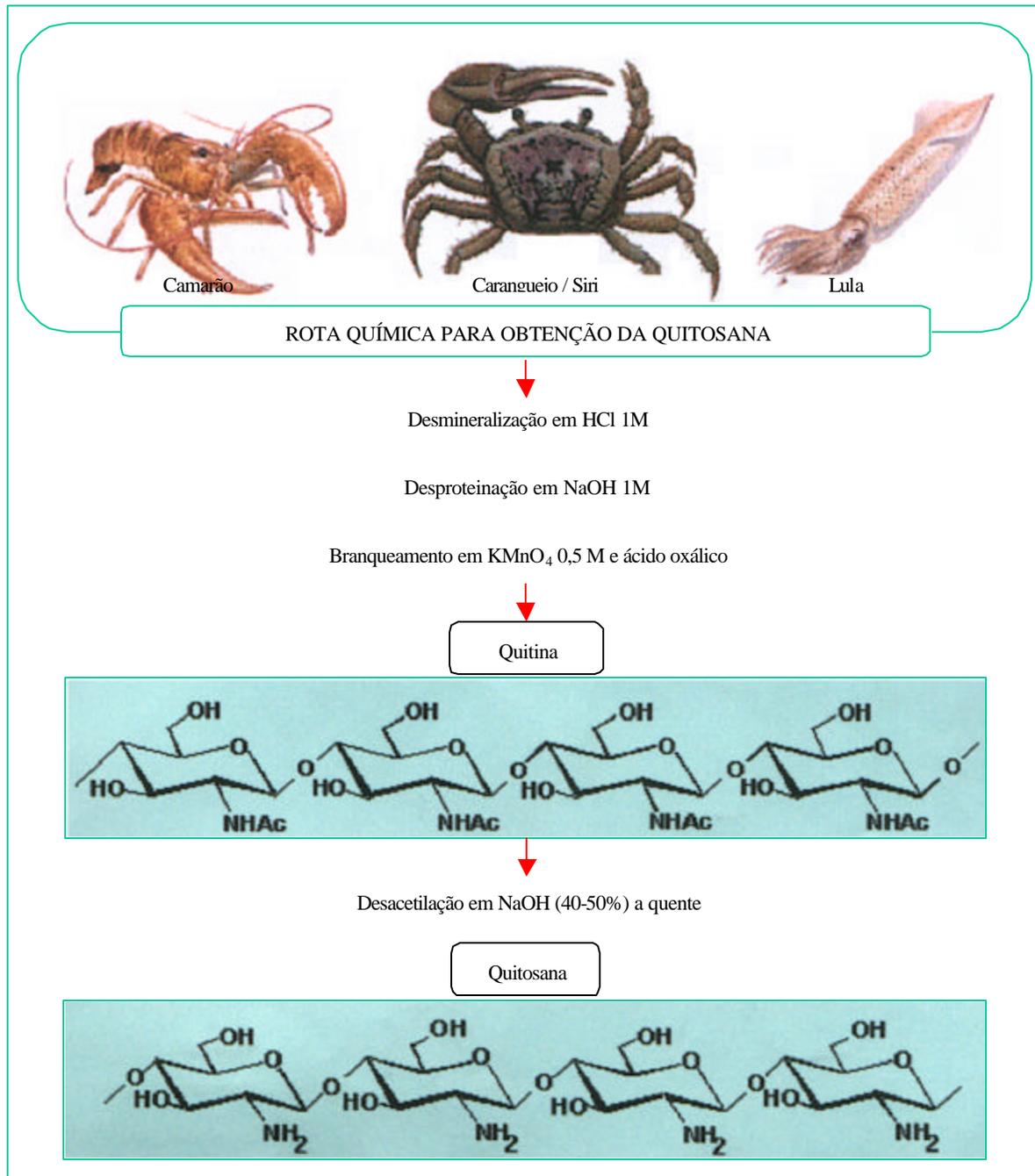


Figura 11. Fluxograma ilustrando o processamento da biomassa marinha para a obtenção da quitina e quitosana.

A quitosana possui inúmeras aplicações na área biomédica destacando-se²⁷⁻²⁸:

- ***Aceleração no processo de cicatrização ou cura de ferimentos:*** Os derivados da quitosana vêm sendo facilmente degradados por lisozimas naturalmente presentes na ferida, podendo proporcionar a cura através de um controle na dosagem de N-acetil-glicosamina (NAG).
- ***Membranas para rins artificiais:*** Este sistema tem possibilitado a manutenção da vida de pacientes com doenças crônicas de rim. O uso de membranas com alta permeabilidade à uréia e creatinina desenvolvidas a partir da quitosana tem sido utilizado em rins artificiais.
- ***Suturas cirúrgicas:*** A quitina e a quitosana misturadas podem ser extrudadas em filamentos, compondo fibras que podem ser usadas em suturas cirúrgicas que não precisam ser removidas após a cura do ferimento, pois são absorvidas pelo corpo (biodegradáveis). Semelhantes fibras são biocompatíveis e não produzem reações alérgicas.
- ***Anticoagulante de sangue:*** A Heparina é usada como anticoagulante de sangue e é um produto de elevado custo. A quitosana é um material utilizado na produção de anticoagulante do sangue. A sulfonação da quitosana vem sendo uma das modificações mais atrativas para o preparo de anticoagulantes, uma vez que a estrutura da quitosana é similar à da *heparina*.

Várias outras aplicações para a quitosana tais como, fabricação de emulsões, lentes de contato, suporte para cromatografia e cosméticos podem ser encontradas na literatura.

1.5. Poli (álcool vinílico) (PVA): Principais aplicações biomédicas

O poli (álcool vinílico) (PVA) é um polímero hidrofílico dotado de uma estrutura globular obtido a partir da hidrólise do poli(acetato de vinila)³⁷. O PVA possui boa biodegradabilidade e excelentes propriedades mecânicas³⁸⁻³⁹. A alta cristalinidade do PVA é atribuída aos grupos hidroxilas que são suficientemente pequenos e com cadeias em conformação planar zig-zag. estrutura do PVA⁴⁸.

A quitosana possui inúmeras aplicações na área biomédica destacando-se²⁷⁻²⁸:

- ***Aceleração no processo de cicatrização ou cura de ferimentos:*** Os derivados da quitosana vêm sendo facilmente degradados por lisozimas naturalmente presentes na ferida, podendo proporcionar a cura através de um controle na dosagem de N-acetil-glicosamina (NAG).
- ***Membranas para rins artificiais:*** Este sistema tem possibilitado a manutenção da vida de pacientes com doenças crônicas de rim. O uso de membranas com alta permeabilidade à uréia e creatinina desenvolvidas a partir da quitosana tem sido utilizado em rins artificiais.
- ***Suturas cirúrgicas:*** A quitina e a quitosana misturadas podem ser extrudadas em filamentos, compondo fibras que podem ser usadas em suturas cirúrgicas que não precisam ser removidas após a cura do ferimento, pois são absorvidas pelo corpo (biodegradáveis). Semelhantes fibras são biocompatíveis e não produzem reações alérgicas.
- ***Anticoagulante de sangue:*** A Heparina é usada como anticoagulante de sangue e é um produto de elevado custo. A quitosana é um material utilizado na produção de anticoagulante do sangue. A sulfonação da quitosana vem sendo uma das modificações mais atrativas para o preparo de anticoagulantes, uma vez que a estrutura da quitosana é similar à da *heparina*.

Várias outras aplicações para a quitosana tais como, fabricação de emulsões, lentes de contato, suporte para cromatografia e cosméticos podem ser encontradas na literatura.

1.5. Poli (álcool vinílico) (PVA): Principais aplicações biomédicas

O poli (álcool vinílico) (PVA) é um polímero hidrofílico dotado de uma estrutura globular obtido a partir da hidrólise do poli(acetato de vinila)³⁷. O PVA possui boa biodegradabilidade e excelentes propriedades mecânicas³⁸⁻³⁹. A alta cristalinidade do PVA é atribuída aos grupos hidroxilas que são suficientemente pequenos e com cadeias em conformação planar zig-zag. estrutura do PVA⁴⁸.

A quitosana possui inúmeras aplicações na área biomédica destacando-se²⁷⁻²⁸:

- ***Aceleração no processo de cicatrização ou cura de ferimentos:*** Os derivados da quitosana vêm sendo facilmente degradados por lisozimas naturalmente presentes na ferida, podendo proporcionar a cura através de um controle na dosagem de N-acetil-glicosamina (NAG).
- ***Membranas para rins artificiais:*** Este sistema tem possibilitado a manutenção da vida de pacientes com doenças crônicas de rim. O uso de membranas com alta permeabilidade à uréia e creatinina desenvolvidas a partir da quitosana tem sido utilizado em rins artificiais.
- ***Suturas cirúrgicas:*** A quitina e a quitosana misturadas podem ser extrudadas em filamentos, compondo fibras que podem ser usadas em suturas cirúrgicas que não precisam ser removidas após a cura do ferimento, pois são absorvidas pelo corpo (biodegradáveis). Semelhantes fibras são biocompatíveis e não produzem reações alérgicas.
- ***Anticoagulante de sangue:*** A Heparina é usada como anticoagulante de sangue e é um produto de elevado custo. A quitosana é um material utilizado na produção de anticoagulante do sangue. A sulfonação da quitosana vem sendo uma das modificações mais atrativas para o preparo de anticoagulantes, uma vez que a estrutura da quitosana é similar à da *heparina*.

Várias outras aplicações para a quitosana tais como, fabricação de emulsões, lentes de contato, suporte para cromatografia e cosméticos podem ser encontradas na literatura.

1.5. Poli (álcool vinílico) (PVA): Principais aplicações biomédicas

O poli (álcool vinílico) (PVA) é um polímero hidrofílico dotado de uma estrutura globular obtido a partir da hidrólise do poli(acetato de vinila)³⁷. O PVA possui boa biodegradabilidade e excelentes propriedades mecânicas³⁸⁻³⁹. A alta cristalinidade do PVA é atribuída aos grupos hidroxilas que são suficientemente pequenos e com cadeias em conformação planar zig-zag. estrutura do PVA⁴⁸.

Devido à sua bioinércia, membranas de PVA tem sido desenvolvidas para várias aplicações biomédicas, destacando-se o pâncreas artificial⁴⁰, membranas para hemodiálise e materiais médicos para implantes⁴¹.

1.6. Aplicações da blenda Poli (álcool vinílico) (PVA)/ Quitosana (Ch)

A mistura (ou blenda) dos polímeros PVA e Ch tem atraído a atenção de vários pesquisadores devido às suas boas propriedades mecânicas e de biocompatibilidade. Estudos recentes tem demonstrado a boa permeabilidade de membranas de PVA/Ch à compostos bioativos tais como vitaminas e antibióticos, além de uma excelente hemocompatibilidade deste sistema polimérico^{43, 44}.

A obtenção de membranas porosas de PVA/Ch a partir da técnica de separação de fase induzida pelo pH é pouco explorado na literatura, sendo a fenomenologia de transporte de fluidos fisiológicos em tais sistemas relativamente pouco estabelecido. A simulação de transporte de água em tais membranas é indispensável para uma previsão do comportamento destes hidrogéis poliméricos quanto à sua interação com o sistema biológico humano.

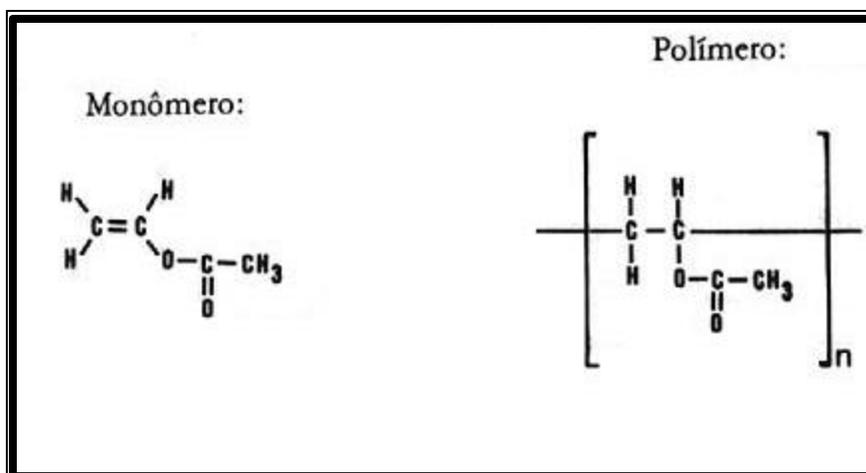


Figura 12. Estrutura do poli(álcool vinílico) PVA.

Devido à sua bioinércia, membranas de PVA tem sido desenvolvidas para várias aplicações biomédicas, destacando-se o pâncreas artificial⁴⁰, membranas para hemodiálise e materiais médicos para implantes⁴¹.

1.6. Aplicações da blenda Poli (álcool vinílico) (PVA)/ Quitosana (Ch)

A mistura (ou blenda) dos polímeros PVA e Ch tem atraído a atenção de vários pesquisadores devido às suas boas propriedades mecânicas e de biocompatibilidade. Estudos recentes tem demonstrado a boa permeabilidade de membranas de PVA/Ch à compostos bioativos tais como vitaminas e antibióticos, além de uma excelente hemocompatibilidade deste sistema polimérico^{43, 44}.

A obtenção de membranas porosas de PVA/Ch a partir da técnica de separação de fase induzida pelo pH é pouco explorado na literatura, sendo a fenomenologia de transporte de fluidos fisiológicos em tais sistemas relativamente pouco estabelecido. A simulação de transporte de água em tais membranas é indispensável para uma previsão do comportamento destes hidrogéis poliméricos quanto à sua interação com o sistema biológico humano.

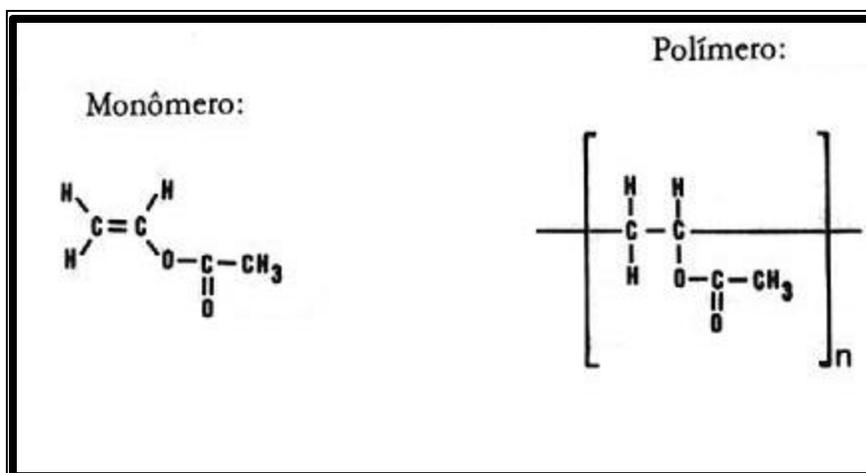


Figura 12. Estrutura do poli(álcool vinílico) PVA.

Devido à sua bioinércia, membranas de PVA tem sido desenvolvidas para várias aplicações biomédicas, destacando-se o pâncreas artificial⁴⁰, membranas para hemodiálise e materiais médicos para implantes⁴¹.

1.6. Aplicações da blenda Poli (álcool vinílico) (PVA)/ Quitosana (Ch)

A mistura (ou blenda) dos polímeros PVA e Ch tem atraído a atenção de vários pesquisadores devido às suas boas propriedades mecânicas e de biocompatibilidade. Estudos recentes tem demonstrado a boa permeabilidade de membranas de PVA/Ch à compostos bioativos tais como vitaminas e antibióticos, além de uma excelente hemocompatibilidade deste sistema polimérico^{43, 44}.

A obtenção de membranas porosas de PVA/Ch a partir da técnica de separação de fase induzida pelo pH é pouco explorado na literatura, sendo a fenomenologia de transporte de fluidos fisiológicos em tais sistemas relativamente pouco estabelecido. A simulação de transporte de água em tais membranas é indispensável para uma previsão do comportamento destes hidrogéis poliméricos quanto à sua interação com o sistema biológico humano.

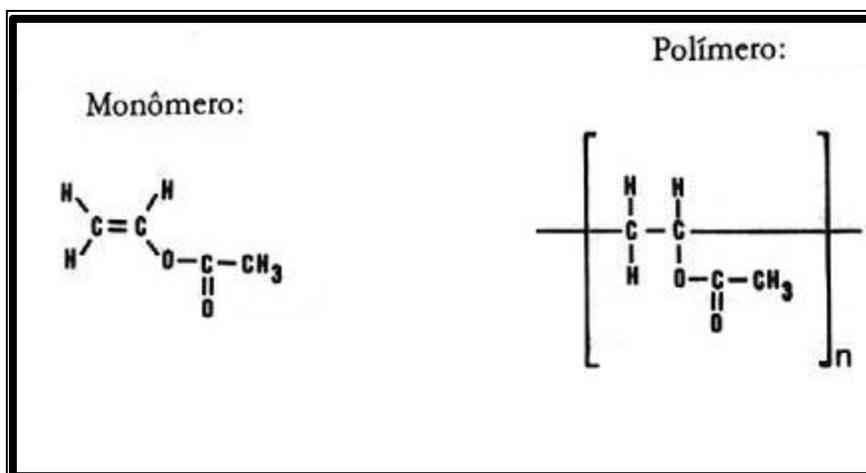


Figura 12. Estrutura do poli(álcool vinílico) PVA.

2. FENÔMENOLOGIA DO TRANSPORTE DE ÁGUA EM MEMBRANAS POLIMÉRICAS

É fato bem conhecido que os hidrogéis são polímeros com elevada capacidade de sorção de água e neste caso, moléculas de água difundem na matriz polimérica causando seu intumescimento.

A difusão é um processo de transporte no qual uma força motriz originada pelo gradiente de concentração produz o transporte de um componente da mistura de uma região de alta concentração para uma região de baixa concentração.

Existem diversos mecanismos de transferência de massa. Destes, oito se destacam²⁷:

1. Difusão molecular (ordinária), resultante de um gradiente de concentração.
2. Difusão térmica, resultante de um gradiente de temperatura.
3. Difusão devida à pressão, que ocorre em virtude de um gradiente de pressão.
4. Difusão forçada, que resulta de outras forças externas além das gravitacionais.
5. Transferência de massa por convecção forçada.
6. Transferência de massa por convecção natural.
7. Transferência de massa turbulenta, resultante das correntes de redemoinho existentes num fluido.
8. Transferência de massa entre as fases que ocorre em virtude do não equilíbrio na interface.

Estes tipos de transporte de massa se agrupam naturalmente em dois modos distintos: os quatro primeiros tipos (1-4) ocorrem com transferência de massa molecular (para soluções líquidos), enquanto que os quatros últimos (5-8) ocorrem com transferência de massa por convecção (para soluções gasosas). A biocompatibilidade dos hidrogéis pode, em parte, estar relacionada ao inchamento destes em solução fisiológica.

2. FENÔMENOLOGIA DO TRANSPORTE DE ÁGUA EM MEMBRANAS POLIMÉRICAS

É fato bem conhecido que os hidrogéis são polímeros com elevada capacidade de sorção de água e neste caso, moléculas de água difundem na matriz polimérica causando seu intumescimento.

A difusão é um processo de transporte no qual uma força motriz originada pelo gradiente de concentração produz o transporte de um componente da mistura de uma região de alta concentração para uma região de baixa concentração.

Existem diversos mecanismos de transferência de massa. Destes, oito se destacam²⁷:

1. Difusão molecular (ordinária), resultante de um gradiente de concentração.
2. Difusão térmica, resultante de um gradiente de temperatura.
3. Difusão devida à pressão, que ocorre em virtude de um gradiente de pressão.
4. Difusão forçada, que resulta de outras forças externas além das gravitacionais.
5. Transferência de massa por convecção forçada.
6. Transferência de massa por convecção natural.
7. Transferência de massa turbulenta, resultante das correntes de redemoinho existentes num fluido.
8. Transferência de massa entre as fases que ocorre em virtude do não equilíbrio na interface.

Estes tipos de transporte de massa se agrupam naturalmente em dois modos distintos: os quatro primeiros tipos (1-4) ocorrem com transferência de massa molecular (para soluções líquidos), enquanto que os quatros últimos (5-8) ocorrem com transferência de massa por convecção (para soluções gasosas). A biocompatibilidade dos hidrogéis pode, em parte, estar relacionada ao inchamento destes em solução fisiológica.

2. FENÔMENOLOGIA DO TRANSPORTE DE ÁGUA EM MEMBRANAS POLIMÉRICAS

É fato bem conhecido que os hidrogéis são polímeros com elevada capacidade de sorção de água e neste caso, moléculas de água difundem na matriz polimérica causando seu intumescimento.

A difusão é um processo de transporte no qual uma força motriz originada pelo gradiente de concentração produz o transporte de um componente da mistura de uma região de alta concentração para uma região de baixa concentração.

Existem diversos mecanismos de transferência de massa. Destes, oito se destacam²⁷:

1. Difusão molecular (ordinária), resultante de um gradiente de concentração.
2. Difusão térmica, resultante de um gradiente de temperatura.
3. Difusão devida à pressão, que ocorre em virtude de um gradiente de pressão.
4. Difusão forçada, que resulta de outras forças externas além das gravitacionais.
5. Transferência de massa por convecção forçada.
6. Transferência de massa por convecção natural.
7. Transferência de massa turbulenta, resultante das correntes de redemoinho existentes num fluido.
8. Transferência de massa entre as fases que ocorre em virtude do não equilíbrio na interface.

Estes tipos de transporte de massa se agrupam naturalmente em dois modos distintos: os quatro primeiros tipos (1-4) ocorrem com transferência de massa molecular (para soluções líquidos), enquanto que os quatros últimos (5-8) ocorrem com transferência de massa por convecção (para soluções gasosas). A biocompatibilidade dos hidrogéis pode, em parte, estar relacionada ao inchamento destes em solução fisiológica.

A difusão de água é acompanhada pela absorção de metabólitos do organismo biológico para dentro do polímero podendo alterar significativamente a morfologia da superfície que está em contato com os fluidos ou o tecido biológico.

O estabelecimento de um modelo matemático para o comportamento de uma membrana polimérica quando esta é colocada em contato com a água, permite prever as características físico-químicas do sistema, tais como a energia de ativação do processo de difusão e tipo de relaxação da cadeia polimérica quando da entrada do permeante no polímero.

O estudo do transporte de água em membranas poliméricas hidrofílicas pode ser tratado quantitativamente utilizando-se a 2ª lei de Fick, uma equação diferencial parcial de ordem 2.

A absorção de água por membranas poliméricas foi proposta pela relação empírica²⁷:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = kt^n \quad (1)$$

onde k e n são parâmetros do sistema e M_t e M_∞ representam o aumento de massa estimada no tempo t e no equilíbrio, respectivamente.

O problema real consiste no estudo da difusão de uma solução em uma membrana mergulhada em um banho finito. Isto acarreta num fluxo em todas as direções. Se $C(x, y, z, t)$ é a concentração de líquido dentro da membrana em um dado ponto (x, y, z) num instante t , a segunda lei de Fick³²⁻³⁴ para o transporte dentro da membrana é:

$$\frac{\partial C(x, y, z, t)}{\partial t} = \nabla \cdot (D \nabla C(x, y, z, t)) \quad (2)$$

com D = coeficiente de difusão que pode depender de $(x, y, z, e t)$ e $\nabla = \hat{i} \frac{\partial}{\partial x} + \hat{j} \frac{\partial}{\partial y} + \hat{k} \frac{\partial}{\partial z}$.

A difusão de água é acompanhada pela absorção de metabólitos do organismo biológico para dentro do polímero podendo alterar significativamente a morfologia da superfície que está em contato com os fluidos ou o tecido biológico.

O estabelecimento de um modelo matemático para o comportamento de uma membrana polimérica quando esta é colocada em contato com a água, permite prever as características físico-químicas do sistema, tais como a energia de ativação do processo de difusão e tipo de relaxação da cadeia polimérica quando da entrada do permeante no polímero.

O estudo do transporte de água em membranas poliméricas hidrofílicas pode ser tratado quantitativamente utilizando-se a 2ª lei de Fick, uma equação diferencial parcial de ordem 2.

A absorção de água por membranas poliméricas foi proposta pela relação empírica²⁷:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = kt^n \quad (1)$$

onde k e n são parâmetros do sistema e M_t e M_∞ representam o aumento de massa estimada no tempo t e no equilíbrio, respectivamente.

O problema real consiste no estudo da difusão de uma solução em uma membrana mergulhada em um banho finito. Isto acarreta num fluxo em todas as direções. Se $C(x, y, z, t)$ é a concentração de líquido dentro da membrana em um dado ponto (x, y, z) num instante t , a segunda lei de Fick³²⁻³⁴ para o transporte dentro da membrana é:

$$\frac{\partial C(x, y, z, t)}{\partial t} = \nabla^2 (D C(x, y, z, t)) \quad (2)$$

com D = coeficiente de difusão que pode depender de $(x, y, z e t)$ e $\nabla^2 = \frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2}$.

A difusão de água é acompanhada pela absorção de metabólitos do organismo biológico para dentro do polímero podendo alterar significativamente a morfologia da superfície que está em contato com os fluidos ou o tecido biológico.

O estabelecimento de um modelo matemático para o comportamento de uma membrana polimérica quando esta é colocada em contato com a água, permite prever as características físico-químicas do sistema, tais como a energia de ativação do processo de difusão e tipo de relaxação da cadeia polimérica quando da entrada do permeante no polímero.

O estudo do transporte de água em membranas poliméricas hidrofílicas pode ser tratado quantitativamente utilizando-se a 2ª lei de Fick, uma equação diferencial parcial de ordem 2.

A absorção de água por membranas poliméricas foi proposta pela relação empírica²⁷:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = kt^n \quad (1)$$

onde k e n são parâmetros do sistema e M_t e M_∞ representam o aumento de massa estimada no tempo t e no equilíbrio, respectivamente.

O problema real consiste no estudo da difusão de uma solução em uma membrana mergulhada em um banho finito. Isto acarreta num fluxo em todas as direções. Se $C(x, y, z, t)$ é a concentração de líquido dentro da membrana em um dado ponto (x, y, z) num instante t , a segunda lei de Fick³²⁻³⁴ para o transporte dentro da membrana é:

$$\frac{\partial C(x, y, z, t)}{\partial t} = \nabla^2 (D C(x, y, z, t)) \quad (2)$$

com D = coeficiente de difusão que pode depender de $(x, y, z e t)$ e $\nabla^2 = \frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2}$.

A equação de Fick descreve matematicamente o fenômeno do transporte. Por tratar-se de um problema complexo, idealizou-se uma membrana semi-infinita mergulhada num banho semi-infinito.

Com isto teremos um fluxo unidimensional (por exemplo x) e supondo que D (coeficiente de difusão) seja homogêneo e constante no tempo, escrevemos a expressão (2) como³²⁻³⁴:

$$\frac{\partial C(x, t)}{\partial t} = D \cdot \frac{\partial^2 C(x, t)}{\partial x^2} \quad (3)$$

A equação (3) é uma equação diferencial parcial que nada mais é que a equação da condução do calor unidimensional deduzida e estudada por Fourier em 1807.

A equação (3) para ser resolvida necessita também de condições de contorno apropriadas. O método a ser utilizado é o método da separação de variáveis acoplado à série de Fourier³²⁻³⁴.

Considere uma membrana semi-infinita de espessura $2h$ como ilustra a Figura 13:

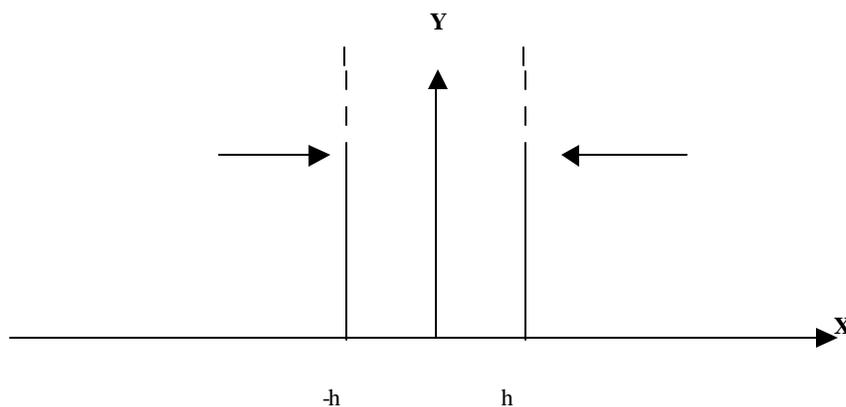


Figura 13. Ilustração do percurso de um líquido na membrana polimérica.

A equação de Fick descreve matematicamente o fenômeno do transporte. Por tratar-se de um problema complexo, idealizou-se uma membrana semi-infinita mergulhada num banho semi-infinito.

Com isto teremos um fluxo unidimensional (por exemplo x) e supondo que D (coeficiente de difusão) seja homogêneo e constante no tempo, escrevemos a expressão (2) como³²⁻³⁴:

$$\frac{\partial C(x, t)}{\partial t} = D \cdot \frac{\partial^2 C(x, t)}{\partial x^2} \quad (3)$$

A equação (3) é uma equação diferencial parcial que nada mais é que a equação da condução do calor unidimensional deduzida e estudada por Fourier em 1807.

A equação (3) para ser resolvida necessita também de condições de contorno apropriadas. O método a ser utilizado é o método da separação de variáveis acoplado à série de Fourier³²⁻³⁴.

Considere uma membrana semi-infinita de espessura $2h$ como ilustra a Figura 13:

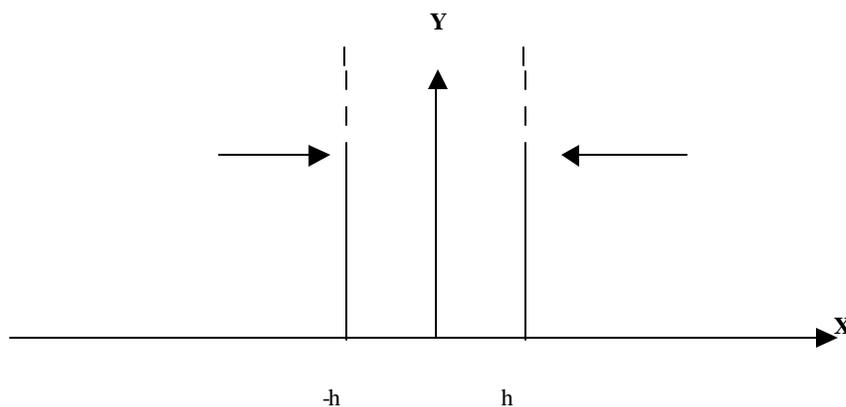


Figura 13. Ilustração do percurso de um líquido na membrana polimérica.

A equação de Fick descreve matematicamente o fenômeno do transporte. Por tratar-se de um problema complexo, idealizou-se uma membrana semi-infinita mergulhada num banho semi-infinito.

Com isto teremos um fluxo unidimensional (por exemplo x) e supondo que D (coeficiente de difusão) seja homogêneo e constante no tempo, escrevemos a expressão (2) como³²⁻³⁴:

$$\frac{\partial C(x, t)}{\partial t} = D \cdot \frac{\partial^2 C(x, t)}{\partial x^2} \quad (3)$$

A equação (3) é uma equação diferencial parcial que nada mais é que a equação da condução do calor unidimensional deduzida e estudada por Fourier em 1807.

A equação (3) para ser resolvida necessita também de condições de contorno apropriadas. O método a ser utilizado é o método da separação de variáveis acoplado à série de Fourier³²⁻³⁴.

Considere uma membrana semi-infinita de espessura $2h$ como ilustra a Figura 13:

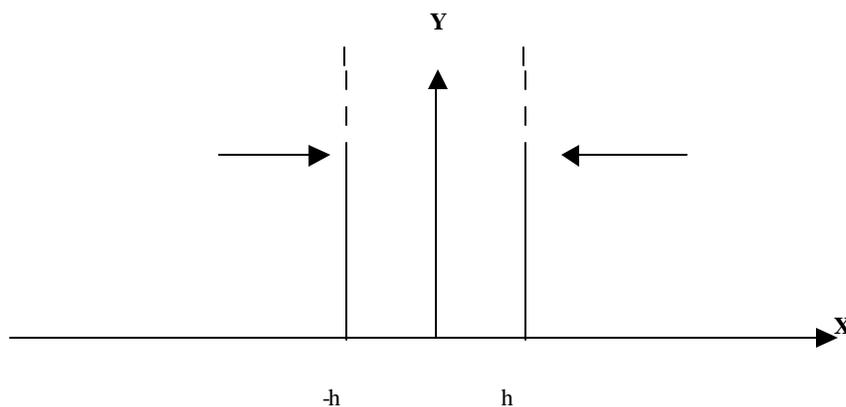


Figura 13. Ilustração do percurso de um líquido na membrana polimérica.

As seguintes condições de contorno serão adotadas: $C(x, 0) = 0$, $-h < x < h$ (condição inicial); $C(\pm h, t) = C_1$, a concentração nas fronteiras da membrana para todo $t \geq 0$.

O método de separação de variáveis consiste em propor uma solução para $C(x, t)$ na forma $M(x) \cdot N(t)$, com as funções $M(x)$ e $N(t)$ dependendo respectivamente, apenas de x e t .

Derivando a proposta acima e substituindo na equação (3) obtém-se:

$$M(x) \frac{dN}{dt} = D \frac{d^2 M}{dx^2} \cdot N(t) \quad (4)$$

Dividindo a equação (4) em ambos os membros por $D \cdot M(x) \cdot N(t)$ pode-se escrever:

$$\frac{1}{DN(t)} \cdot \frac{dN(t)}{dt} = \frac{1}{M(x)} \cdot \frac{d^2 M(x)}{dx^2} \quad (5)$$

Como o primeiro membro da equação (5) depende só de t e o segundo membro só de x , a igualdade acima somente é verificada se ambos os membros forem constantes.

Esta constante será chamada de $-\omega^2$, propositalmente para simplificações futuras, assim obtém-se:

$$\frac{1}{DN(t)} \cdot \frac{dN(t)}{dt} = -\omega^2$$

ou

$$\frac{dN(t)}{dt} + D\omega^2 \cdot N(t) = 0 \quad (6a)$$

As seguintes condições de contorno serão adotadas: $C(x, 0) = 0$, $-h < x < h$ (condição inicial); $C(\pm h, t) = C_1$, a concentração nas fronteiras da membrana para todo $t \geq 0$.

O método de separação de variáveis consiste em propor uma solução para $C(x, t)$ na forma $M(x) \cdot N(t)$, com as funções $M(x)$ e $N(t)$ dependendo respectivamente, apenas de x e t .

Derivando a proposta acima e substituindo na equação (3) obtém-se:

$$M(x) \frac{dN}{dt} = D \frac{d^2 M}{dx^2} \cdot N(t) \quad (4)$$

Dividindo a equação (4) em ambos os membros por $D \cdot M(x) \cdot N(t)$ pode-se escrever:

$$\frac{1}{DN(t)} \cdot \frac{dN(t)}{dt} = \frac{1}{M(x)} \cdot \frac{d^2 M(x)}{dx^2} \quad (5)$$

Como o primeiro membro da equação (5) depende só de t e o segundo membro só de x , a igualdade acima somente é verificada se ambos os membros forem constantes.

Esta constante será chamada de $-\omega^2$, propositalmente para simplificações futuras, assim obtém-se:

$$\frac{1}{DN(t)} \cdot \frac{dN(t)}{dt} = -\omega^2$$

ou

$$\frac{dN(t)}{dt} + D\omega^2 \cdot N(t) = 0 \quad (6a)$$

As seguintes condições de contorno serão adotadas: $C(x, 0) = 0$, $-h < x < h$ (condição inicial); $C(\pm h, t) = C_l$, a concentração nas fronteiras da membrana para todo $t \geq 0$.

O método de separação de variáveis consiste em propor uma solução para $C(x, t)$ na forma $M(x) \cdot N(t)$, com as funções $M(x)$ e $N(t)$ dependendo respectivamente, apenas de x e t .

Derivando a proposta acima e substituindo na equação (3) obtém-se:

$$M(x) \frac{dN}{dt} = D \frac{d^2 M}{dx^2} \cdot N(t) \quad (4)$$

Dividindo a equação (4) em ambos os membros por $D \cdot M(x) \cdot N(t)$ pode-se escrever:

$$\frac{1}{DN(t)} \cdot \frac{dN(t)}{dt} = \frac{1}{M(x)} \cdot \frac{d^2 M(x)}{dx^2} \quad (5)$$

Como o primeiro membro da equação (5) depende só de t e o segundo membro só de x , a igualdade acima somente é verificada se ambos os membros forem constantes.

Esta constante será chamada de $-\omega^2$, propositalmente para simplificações futuras, assim obtém-se:

$$\frac{1}{DN(t)} \cdot \frac{dN(t)}{dt} = -\omega^2$$

ou

$$\frac{dN(t)}{dt} + D\omega^2 \cdot N(t) = 0 \quad (6a)$$

A qual é uma equação diferencial ordinária linear, de ordem 1 e homogênea, cuja solução geral é $N(t) = e^{-w^2 Dt}$. E

$$\frac{1}{M(x)} \cdot \frac{d^2 M(x)}{dx^2} = -w^2$$

ou

$$\frac{d^2 M(x)}{dx^2} + w^2 \cdot M(x) = 0 \quad (6b)$$

A qual é uma equação diferencial ordinária linear de ordem 2 e homogênea, cuja solução geral é $M(x) = a \cos \omega x + b \sin \omega x$, sendo a e b constantes a determinar através das condições de contorno. Composto as soluções de 6a e 6b obtém-se:

$$C(x, t) = (a \cos wx + b \sin wx) \cdot e^{-w^2 Dt} \quad (7)$$

Porém, apenas estas funções não satisfazem condições de contorno arbitrárias. Assim de acordo com Fourier³² para condições de fronteiras não homogêneas deve-se propor uma solução da seguinte forma: (Para $-h < x < h$ e $t > 0$)

$$C(x, t) = a_0 + 2 \sum_{n=1}^{\infty} (a_n \cos w_n x + b_n \sin w_n x) \cdot e^{-Dw_n^2 t} \quad (8)$$

As constantes a_n , b_n e $\omega_n = n 2p/P$, devem ser determinadas através das condições de contorno.

Devido a homogeneidade da membrana e a simetria da Figura 13 obtém-se que: $C(-x, t) = C(x, t)$ para $-h \leq x \leq h$ e $t \geq 0$, conforme a Figura 14.

A qual é uma equação diferencial ordinária linear, de ordem 1 e homogênea, cuja solução geral é $N(t) = e^{-w^2 Dt}$. E

$$\frac{1}{M(x)} \cdot \frac{d^2 M(x)}{dx^2} = -w^2$$

ou

$$\frac{d^2 M(x)}{dx^2} + w^2 \cdot M(x) = 0 \quad (6b)$$

A qual é uma equação diferencial ordinária linear de ordem 2 e homogênea, cuja solução geral é $M(x) = a \cos \omega x + b \sin \omega x$, sendo a e b constantes a determinar através das condições de contorno. Composto as soluções de 6a e 6b obtém-se:

$$C(x, t) = (a \cos wx + b \sin wx) \cdot e^{-w^2 Dt} \quad (7)$$

Porém, apenas estas funções não satisfazem condições de contorno arbitrárias. Assim de acordo com Fourier³² para condições de fronteiras não homogêneas deve-se propor uma solução da seguinte forma: (Para $-h < x < h$ e $t > 0$)

$$C(x, t) = a_0 + 2 \sum_{n=1}^{\infty} (a_n \cos w_n x + b_n \sin w_n x) \cdot e^{-Dw_n^2 t} \quad (8)$$

As constantes a_n , b_n e $\omega_n = n \frac{2p}{P}$, devem ser determinadas através das condições de contorno.

Devido a homogeneidade da membrana e a simetria da Figura 13 obtém-se que: $C(-x, t) = C(x, t)$ para $-h \leq x \leq h$ e $t \geq 0$, conforme a Figura 14.

A qual é uma equação diferencial ordinária linear, de ordem 1 e homogênea, cuja solução geral é $N(t) = e^{-w^2 Dt}$. E

$$\frac{1}{M(x)} \cdot \frac{d^2 M(x)}{dx^2} = -w^2$$

ou

$$\frac{d^2 M(x)}{dx^2} + w^2 \cdot M(x) = 0 \quad (6b)$$

A qual é uma equação diferencial ordinária linear de ordem 2 e homogênea, cuja solução geral é $M(x) = a \cos \omega x + b \sin \omega x$, sendo a e b constantes a determinar através das condições de contorno. Composto as soluções de 6a e 6b obtém-se:

$$C(x, t) = (a \cos wx + b \sin wx) \cdot e^{-w^2 Dt} \quad (7)$$

Porém, apenas estas funções não satisfazem condições de contorno arbitrárias. Assim de acordo com Fourier³² para condições de fronteiras não homogêneas deve-se propor uma solução da seguinte forma: (Para $-h < x < h$ e $t > 0$)

$$C(x, t) = a_0 + 2 \sum_{n=1}^{\infty} (a_n \cos w_n x + b_n \sin w_n x) \cdot e^{-Dw_n^2 t} \quad (8)$$

As constantes a_n , b_n e $\omega_n = n 2p/P$, devem ser determinadas através das condições de contorno.

Devido a homogeneidade da membrana e a simetria da Figura 13 obtém-se que: $C(-x, t) = C(x, t)$ para $-h \leq x \leq h$ e $t \geq 0$, conforme a Figura 14.

Assim, da equação (8) tem-se:

$$C(x, t) = a_0 + 2 \sum_{n=1}^{\infty} (a_n \cos \mathbf{w}_n x + b_n \operatorname{sen} \mathbf{w}_n x) \cdot e^{-D \mathbf{w}_n^2 t}$$

$$C(-x, t) = a_0 + 2 \sum_{n=1}^{\infty} (a_n \cos \mathbf{w}_n (-x) + b_n \operatorname{sen} \mathbf{w}_n (-x)) \cdot e^{-D \mathbf{w}_n^2 t} =$$

$$= a_0 + 2 \sum_{n=1}^{\infty} (a_n \cos \mathbf{w}_n x - b_n \operatorname{sen} \mathbf{w}_n x) \cdot e^{-D \mathbf{w}_n^2 t}$$

Para a igualdade acima ser verdadeira para todo $-h \leq x \leq h$, $t \geq 0$, deve-se ter obrigatoriamente que $b_n = 0$ para todo $n = 1, 2, 3, \dots$

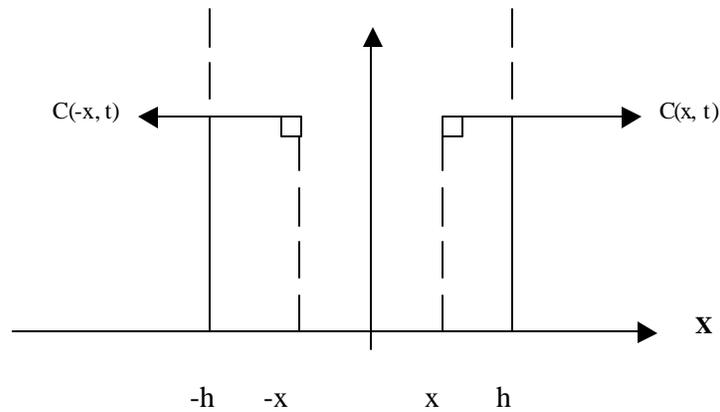


Figura 14. Ilustração do comportamento da membrana quando esta é atravessada por um líquido permeante.

Assim, da equação (8) tem-se:

$$C(x, t) = a_0 + 2 \sum_{n=1}^{\infty} (a_n \cos \mathbf{w}_n x + b_n \operatorname{sen} \mathbf{w}_n x) \cdot e^{-D \mathbf{w}_n^2 t}$$

$$C(-x, t) = a_0 + 2 \sum_{n=1}^{\infty} (a_n \cos \mathbf{w}_n (-x) + b_n \operatorname{sen} \mathbf{w}_n (-x)) \cdot e^{-D \mathbf{w}_n^2 t} =$$

$$= a_0 + 2 \sum_{n=1}^{\infty} (a_n \cos \mathbf{w}_n x - b_n \operatorname{sen} \mathbf{w}_n x) \cdot e^{-D \mathbf{w}_n^2 t}$$

Para a igualdade acima ser verdadeira para todo $-h \leq x \leq h$, $t \geq 0$, deve-se ter obrigatoriamente que $b_n = 0$ para todo $n = 1, 2, 3, \dots$

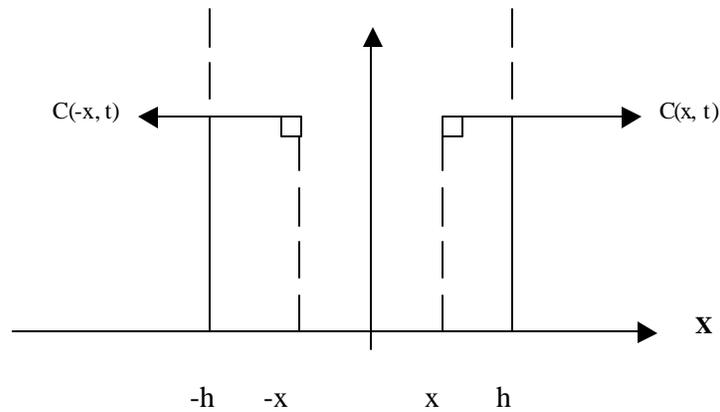


Figura 14. Ilustração do comportamento da membrana quando esta é atravessada por um líquido permeante.

Assim, da equação (8) tem-se:

$$C(x, t) = a_0 + 2 \sum_{n=1}^{\infty} (a_n \cos \mathbf{w}_n x + b_n \operatorname{sen} \mathbf{w}_n x) \cdot e^{-D \mathbf{w}_n^2 t}$$

$$C(-x, t) = a_0 + 2 \sum_{n=1}^{\infty} (a_n \cos \mathbf{w}_n (-x) + b_n \operatorname{sen} \mathbf{w}_n (-x)) \cdot e^{-D \mathbf{w}_n^2 t} =$$

$$= a_0 + 2 \sum_{n=1}^{\infty} (a_n \cos \mathbf{w}_n x - b_n \operatorname{sen} \mathbf{w}_n x) \cdot e^{-D \mathbf{w}_n^2 t}$$

Para a igualdade acima ser verdadeira para todo $-h \leq x \leq h$, $t \geq 0$, deve-se ter obrigatoriamente que $b_n = 0$ para todo $n = 1, 2, 3, \dots$

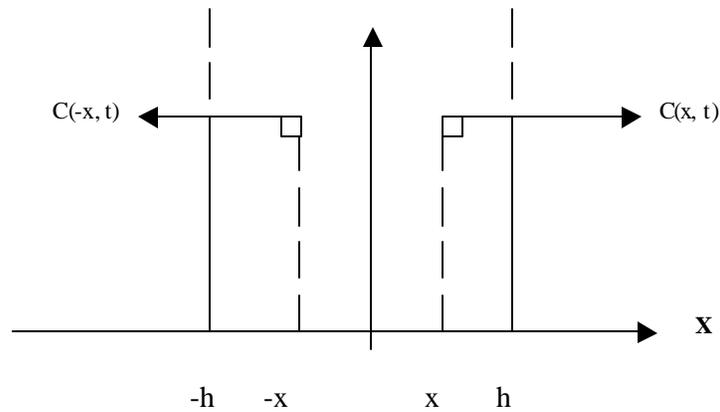


Figura 14. Ilustração do comportamento da membrana quando esta é atravessada por um líquido permeante.

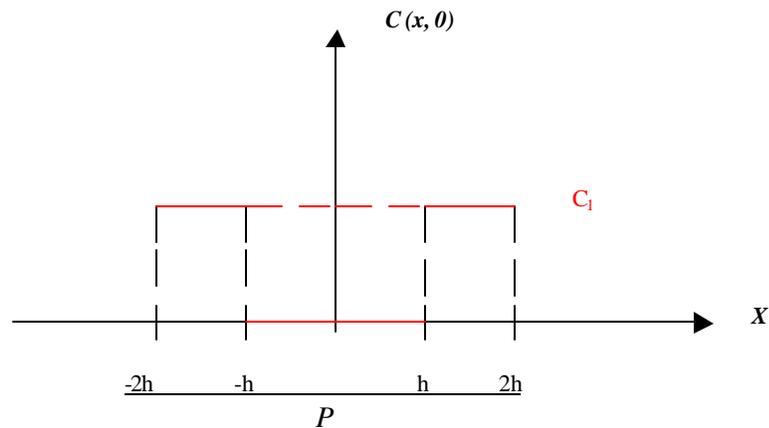
Portanto a equação (8) torna-se:

$$C(x, t) = a_0 + 2 \sum_{n=1}^{\infty} (a_n \cos \mathbf{w}_n x) \cdot e^{-D\mathbf{w}_n^2 t} \quad (9)$$

As condições de contorno para este problema são: C.C. | $C(x, 0) = 0$, $-h < x < h$, condição inicial; e $C(\pm h, t) = C_I$, a concentração nas fronteiras da membrana para todo $t \geq 0$.

Para determinar o coeficiente a_n e a constante P (período da função), deve-se fazer a extensão periódica par da condição inicial, isto é, estender o valor da concentração C_I até $\pm 2h$, como demonstrado na Figura 14.

Logo tem-se após a extensão periódica par da condição inicial:



Esta imposição faz parte da técnica de Fourier. Sendo $P = 4h$.

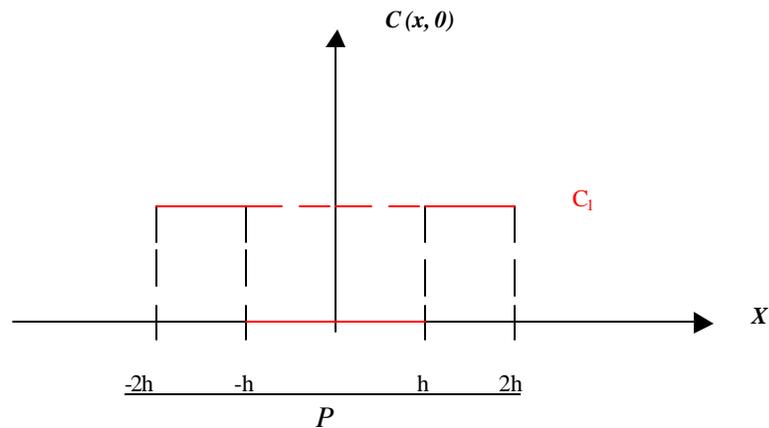
Portanto a equação (8) torna-se:

$$C(x, t) = a_0 + 2 \sum_{n=1}^{\infty} (a_n \cos \mathbf{w}_n x) \cdot e^{-D\mathbf{w}_n^2 t} \quad (9)$$

As condições de contorno para este problema são: C.C. | $C(x, 0) = 0$, $-h < x < h$, condição inicial; e $C(\pm h, t) = C_I$, a concentração nas fronteiras da membrana para todo $t \geq 0$.

Para determinar o coeficiente a_n e a constante P (período da função), deve-se fazer a extensão periódica par da condição inicial, isto é, estender o valor da concentração C_I até $\pm 2h$, como demonstrado na Figura 14.

Logo tem-se após a extensão periódica par da condição inicial:



Esta imposição faz parte da técnica de Fourier. Sendo $P = 4h$.

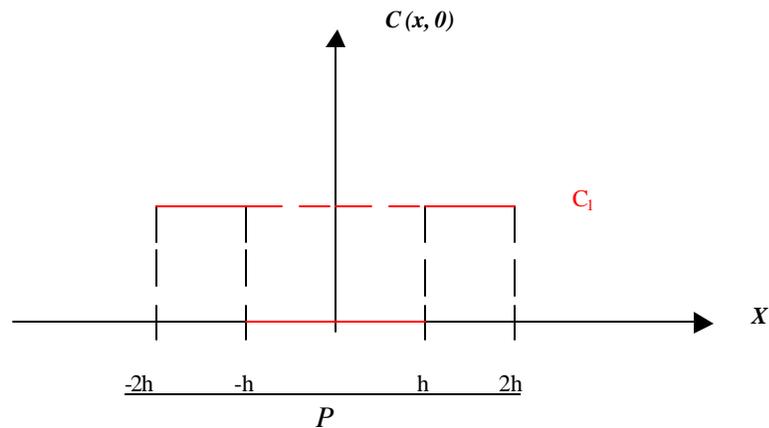
Portanto a equação (8) torna-se:

$$C(x, t) = a_0 + 2 \sum_{n=1}^{\infty} (a_n \cos \mathbf{w}_n x) \cdot e^{-D\mathbf{w}_n^2 t} \quad (9)$$

As condições de contorno para este problema são: C.C. | $C(x, 0) = 0$, $-h < x < h$, condição inicial; e $C(\pm h, t) = C_I$, a concentração nas fronteiras da membrana para todo $t \geq 0$.

Para determinar o coeficiente a_n e a constante P (período da função), deve-se fazer a extensão periódica par da condição inicial, isto é, estender o valor da concentração C_I até $\pm 2h$, como demonstrado na Figura 14.

Logo tem-se após a extensão periódica par da condição inicial:



Esta imposição faz parte da técnica de Fourier. Sendo $P = 4h$.

Com esta condição inicial pode-se calcular os coeficientes a_n para $n = 1, 2, 3, \dots$ e são fornecidos por:

$$a_n = \frac{2}{P} \int_{-P/2}^{P/2} C(y,0) \cdot \cos(n2\mathbf{p} / P) y \cdot dy \quad (10)$$

Como $C(x, 0)$ é par e $P = 4h$ a partir da equação (10) acima obtém-se:

$$a_n = 1/h \int_h^{2h} C(y,0) \cdot \cos(n\mathbf{p} / 2h) y \cdot dy \quad (11)$$

$$a_n = 1/h \int_h^{2h} C_1 \cdot \cos(n\mathbf{p} / 2h) y \cdot dy = \frac{C_1 / h \sin(n\mathbf{p} / 2h) \cdot y^{2h}}{n\mathbf{p} / 2h} \Big|_h^{2h}$$

$$a_n = \frac{2C_1}{pn} (\sin n\mathbf{p} - \sin \frac{n\mathbf{p}}{2}) = -\frac{2C_1}{pn} \cdot \sin \frac{n\mathbf{p}}{2}$$

Os valores de a_n podem ser obtidos a partir da tabela da função seno. A Tabela 3 apresenta o valor de seno $n\pi/2$ para alguns valores de n .

Tabela 3. Tabela de valores de seno $n\pi/2$ obtido de acordo com o gráfico da função

seno:

n	$\text{sen } n\mathbf{p}/2$
1	1
2	0
3	-1
4	0

Com esta condição inicial pode-se calcular os coeficientes a_n para $n = 1, 2, 3, \dots$ e são fornecidos por:

$$a_n = \frac{2}{P} \int_{-P/2}^{P/2} C(y,0) \cdot \cos(n2\mathbf{p} / P) y \cdot dy \quad (10)$$

Como $C(x, 0)$ é par e $P = 4h$ a partir da equação (10) acima obtém-se:

$$a_n = 1/h \int_h^{2h} C(y,0) \cdot \cos(n\mathbf{p} / 2h) y \cdot dy \quad (11)$$

$$a_n = 1/h \int_h^{2h} C_1 \cdot \cos(n\mathbf{p} / 2h) y \cdot dy = \frac{C_1 / h \cdot \text{sen}(n\mathbf{p} / 2h) \cdot y^{2h}}{n\mathbf{p} / 2h} \Big|_h^{2h}$$

$$a_n = \frac{2C_1}{pn} (\text{sen} n\mathbf{p} - \text{sen} \frac{n\mathbf{p}}{2}) = -\frac{2C_1}{pn} \cdot \text{sen} \frac{n\mathbf{p}}{2}$$

Os valores de a_n podem ser obtidos a partir da tabela da função seno. A Tabela 3 apresenta o valor de seno $n\pi/2$ para alguns valores de n .

Tabela 3. Tabela de valores de seno $n\pi/2$ obtido de acordo com o gráfico da função

seno:

n	$\text{sen } n\mathbf{p}/2$
1	1
2	0
3	-1
4	0

Com esta condição inicial pode-se calcular os coeficientes a_n para $n = 1, 2, 3, \dots$ e são fornecidos por:

$$a_n = \frac{2}{P} \int_{-P/2}^{P/2} C(y,0) \cdot \cos(n2\mathbf{p} / P) y \cdot dy \quad (10)$$

Como $C(x, 0)$ é par e $P = 4h$ a partir da equação (10) acima obtém-se:

$$a_n = 1/h \int_h^{2h} C(y,0) \cdot \cos(n\mathbf{p} / 2h) y \cdot dy \quad (11)$$

$$a_n = 1/h \int_h^{2h} C_1 \cdot \cos(n\mathbf{p} / 2h) y \cdot dy = \frac{C_1 / h \cdot \sin(n\mathbf{p} / 2h) \cdot y^{2h}}{n\mathbf{p} / 2h} \Big|_h^{2h}$$

$$a_n = \frac{2C_1}{pn} (\sin n\mathbf{p} - \sin \frac{n\mathbf{p}}{2}) = -\frac{2C_1}{pn} \cdot \sin \frac{n\mathbf{p}}{2}$$

Os valores de a_n podem ser obtidos a partir da tabela da função seno. A Tabela 3 apresenta o valor de seno $n\pi/2$ para alguns valores de n .

Tabela 3. Tabela de valores de seno $n\pi/2$ obtido de acordo com o gráfico da função

seno:

n	$\text{sen } n\mathbf{p}/2$
1	1
2	0
3	-1
4	0

De acordo com a Tabela 4 vemos que $\text{sen } n\pi/2$ é diferente de zero somente para inteiros, ímpares e com sinal alternado.

Para a_0 tem-se:

$$a_0 = 1/h \int_h^{2h} C_1 dy = C_1/h \cdot y \Big|_h^{2h} = C_1/h \cdot (2h-h) = C_1$$

Assim, obtém-se para a equação (9):

$$C(x, t) = C_1 - 4C_1/p \sum_{n=1}^{\infty} \frac{(-1)^{n+1}}{(2n-1)} \cos \frac{(2n-1)p \cdot x}{2h} \cdot e^{-D \left[\frac{(2n-1)p}{2h} \right]^2 t} \quad (12)$$

Analisando a equação (12) observa-se que a concentração de saturação é obtida para $t \rightarrow \infty$, a qual vale:

$$C(x, t) \xrightarrow{t \rightarrow \infty} C_1 \equiv C_{\infty}$$

Assim a equação (12) assume a seguinte forma: (para $-h \leq x \leq h, t \geq 0$)

$$\frac{C(x, t)}{C_{\infty}} = 1 - 4/p \sum_{n=1}^{\infty} \frac{(-1)^{n+1}}{(2n-1)} \cos \frac{(2n-1)p \cdot x}{2h} \cdot e^{-D \left[\frac{(2n-1)p}{2h} \right]^2 t} \quad (13)$$

A equação (13) é a relação entre a concentração da solução dentro da membrana em uma posição x e num instante t dividido pela concentração de saturação.

De acordo com a Tabela 4 vemos que $\text{sen } n\pi/2$ é diferente de zero somente para inteiros, ímpares e com sinal alternado.

Para a_0 tem-se:

$$a_0 = 1/h \int_h^{2h} C_1 dy = C_1/h \cdot y \Big|_h^{2h} = C_1/h \cdot (2h-h) = C_1$$

Assim, obtém-se para a equação (9):

$$C(x, t) = C_1 - 4C_1/p \sum_{n=1}^{\infty} \frac{(-1)^{n+1}}{(2n-1)} \cos \frac{(2n-1)p \cdot x}{2h} \cdot e^{-D \left[\frac{(2n-1)p}{2h} \right]^2 t} \quad (12)$$

Analisando a equação (12) observa-se que a concentração de saturação é obtida para $t \rightarrow \infty$, a qual vale:

$$C(x, t) \xrightarrow{t \rightarrow \infty} C_1 \equiv C_{\infty}$$

Assim a equação (12) assume a seguinte forma: (para $-h \leq x \leq h, t \geq 0$)

$$\frac{C(x, t)}{C_{\infty}} = 1 - 4/p \sum_{n=1}^{\infty} \frac{(-1)^{n+1}}{(2n-1)} \cos \frac{(2n-1)p \cdot x}{2h} \cdot e^{-D \left[\frac{(2n-1)p}{2h} \right]^2 t} \quad (13)$$

A equação (13) é a relação entre a concentração da solução dentro da membrana em uma posição x e num instante t dividido pela concentração de saturação.

De acordo com a Tabela 4 vemos que $\text{sen } n\pi/2$ é diferente de zero somente para inteiros, ímpares e com sinal alternado.

Para a_0 tem-se:

$$a_0 = 1/h \int_h^{2h} C_1 dy = C_1/h \cdot y \Big|_h^{2h} = C_1/h \cdot (2h-h) = C_1$$

Assim, obtém-se para a equação (9):

$$C(x, t) = C_1 - 4C_1/p \sum_{n=1}^{\infty} \frac{(-1)^{n+1}}{(2n-1)} \cos \frac{(2n-1)p \cdot x}{2h} \cdot e^{-D \left[\frac{(2n-1)p}{2h} \right]^2 t} \quad (12)$$

Analisando a equação (12) observa-se que a concentração de saturação é obtida para $t \rightarrow \infty$, a qual vale:

$$C(x, t) \xrightarrow{t \rightarrow \infty} C_1 \equiv C_{\infty}$$

Assim a equação (12) assume a seguinte forma: (para $-h \leq x \leq h, t \geq 0$)

$$\frac{C(x, t)}{C_{\infty}} = 1 - 4/p \sum_{n=1}^{\infty} \frac{(-1)^{n+1}}{(2n-1)} \cos \frac{(2n-1)p \cdot x}{2h} \cdot e^{-D \left[\frac{(2n-1)p}{2h} \right]^2 t} \quad (13)$$

A equação (13) é a relação entre a concentração da solução dentro da membrana em uma posição x e num instante t dividido pela concentração de saturação.

Para obtermos a concentração total $M(t)$ dentro da membrana, integra-se a equação (12) em x de $-h$ até h , assim obtém-se:

$$\begin{aligned} M(t) &= \int_{-h}^h C(y, t) dy = \int_{-h}^h \left[C_1 - \frac{4C_1}{\mathbf{p}} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{(-1)^{n+1}}{(2n-1)} \cos\left[\frac{(2n-1)\mathbf{p} \cdot y}{2h}\right] e^{-D\left[\frac{(2n-1)\mathbf{p}}{2h}\right]^2 t} \right] dy = \\ &= \int_{-h}^h C_1 \cdot dy - \frac{4C_1}{\mathbf{p}} \int_{-h}^h \left[\sum_{n=1}^{\infty} \frac{(-1)^{n+1}}{2n-1} \cos\left(\frac{(2n-1)\mathbf{p}y}{2h}\right) e^{-D\left[\frac{(2n-1)\mathbf{p}}{2h}\right]^2 t} \right] dy \end{aligned}$$

A segunda integral acima só poderá ser realizada se o símbolo de integral puder ser invertido com o símbolo do somatório. A condição para isso é que a série dentro da integral convirja uniformemente no intervalo $[-h, +h]$. Mas a convergência uniforme é garantida para a séria acima

devido ao fator $e^{-D\left[\frac{(2n-1)\mathbf{p}}{2h}\right]^2 t}$, portanto:

$$M(t) = C_1 \cdot 2h - 4C_1/\mathbf{p} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{(-1)^{n+1}}{(2n-1)} e^{-D\left[\frac{(2n-1)\mathbf{p}}{2h}\right]^2 t} \cdot \int_{-h}^h \cos\frac{(2n-1)}{2h} \mathbf{p}y \cdot dy \quad (14)$$

Realizando a integral acima obtém-se:

$$\int_{-h}^h \cos\frac{(2n-1)}{2h} \mathbf{p}y \cdot dy = 2 \cdot \int_0^h \cos\frac{(2n-1)}{2h} \mathbf{p}y \cdot dy = 2 \operatorname{sen} \frac{\left(\frac{2n-1}{2h}\right) \mathbf{p}y}{\frac{(2n-1)\mathbf{p}}{2h}} \Big|_0^h = \frac{4h}{(2n-1)} \cdot (-1)^{n+1}$$

Para obtermos a concentração total $M(t)$ dentro da membrana, integra-se a equação (12) em x de $-h$ até h , assim obtém-se:

$$\begin{aligned} M(t) &= \int_{-h}^h C(y, t) dy = \int_{-h}^h \left[C_1 - \frac{4C_1}{\mathbf{p}} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{(-1)^{n+1}}{(2n-1)} \cos\left[\frac{(2n-1)\mathbf{p} \cdot y}{2h}\right] e^{-D\left[\frac{(2n-1)\mathbf{p}}{2h}\right]^2 t} \right] dy = \\ &= \int_{-h}^h C_1 \cdot dy - \frac{4C_1}{\mathbf{p}} \int_{-h}^h \left[\sum_{n=1}^{\infty} \frac{(-1)^{n+1}}{2n-1} \cos\left(\frac{(2n-1)\mathbf{p}y}{2h}\right) e^{-D\left[\frac{(2n-1)\mathbf{p}}{2h}\right]^2 t} \right] dy \end{aligned}$$

A segunda integral acima só poderá ser realizada se o símbolo de integral puder ser invertido com o símbolo do somatório. A condição para isso é que a série dentro da integral convirja uniformemente no intervalo $[-h, +h]$. Mas a convergência uniforme é garantida para a série acima

devido ao fator $e^{-D\left[\frac{(2n-1)\mathbf{p}}{2h}\right]^2 t}$, portanto:

$$M(t) = C_1 \cdot 2h - 4C_1/\mathbf{p} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{(-1)^{n+1}}{(2n-1)} e^{-D\left[\frac{(2n-1)\mathbf{p}}{2h}\right]^2 t} \cdot \int_{-h}^h \cos\frac{(2n-1)}{2h} \mathbf{p}y \cdot dy \quad (14)$$

Realizando a integral acima obtém-se:

$$\int_{-h}^h \cos\frac{(2n-1)}{2h} \mathbf{p}y \cdot dy = 2 \cdot \int_0^h \cos\frac{(2n-1)}{2h} \mathbf{p}y \cdot dy = 2 \operatorname{sen} \frac{\left(\frac{2n-1}{2h}\right) \mathbf{p}y}{\frac{(2n-1)\mathbf{p}}{2h}} \Big|_0^h = \frac{4h}{(2n-1)} \cdot (-1)^{n+1}$$

Para obtermos a concentração total $M(t)$ dentro da membrana, integra-se a equação (12) em x de $-h$ até h , assim obtém-se:

$$\begin{aligned} M(t) &= \int_{-h}^h C(y, t) dy = \int_{-h}^h \left[C_1 - \frac{4C_1}{\mathbf{p}} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{(-1)^{n+1}}{(2n-1)} \cos\left[\frac{(2n-1)\mathbf{p} \cdot y}{2h}\right] e^{-D\left[\frac{(2n-1)\mathbf{p}}{2h}\right]^2 t} \right] dy = \\ &= \int_{-h}^h C_1 \cdot dy - \frac{4C_1}{\mathbf{p}} \int_{-h}^h \left[\sum_{n=1}^{\infty} \frac{(-1)^{n+1}}{2n-1} \cos\left(\frac{(2n-1)\mathbf{p}y}{2h}\right) e^{-D\left[\frac{(2n-1)\mathbf{p}}{2h}\right]^2 t} \right] dy \end{aligned}$$

A segunda integral acima só poderá ser realizada se o símbolo de integral puder ser invertido com o símbolo do somatório. A condição para isso é que a série dentro da integral convirja uniformemente no intervalo $[-h, +h]$. Mas a convergência uniforme é garantida para a séria acima

devido ao fator $e^{-D\left[\frac{(2n-1)\mathbf{p}}{2h}\right]^2 t}$, portanto:

$$M(t) = C_1 \cdot 2h - 4C_1/\mathbf{p} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{(-1)^{n+1}}{(2n-1)} e^{-D\left[\frac{(2n-1)\mathbf{p}}{2h}\right]^2 t} \cdot \int_{-h}^h \cos\frac{(2n-1)}{2h} \mathbf{p}y \cdot dy \quad (14)$$

Realizando a integral acima obtém-se:

$$\int_{-h}^h \cos\frac{(2n-1)}{2h} \mathbf{p}y \cdot dy = 2 \cdot \int_0^h \cos\frac{(2n-1)}{2h} \mathbf{p}y \cdot dy = 2 \operatorname{sen} \frac{\left(\frac{2n-1}{2h}\right) \mathbf{p}y}{\frac{(2n-1)\mathbf{p}}{2h}} \Big|_0^h = \frac{4h}{(2n-1)} \cdot (-1)^{n+1}$$

Substituindo o resultado da integral acima na equação (14) pode-se escrever:

$$\begin{aligned}
 M(t) &= C_1 \cdot 2h - 4C_1/p \sum_{n=1}^{\infty} \frac{(-1)^{n+1}}{(2n-1)} \cdot e^{-D \left[\frac{(2n-1)p}{2h} \right]^2 t} \cdot \frac{4h}{(2n-1)p} \cdot (-1)^{n+1} = \\
 &= C_1 \cdot 2h - \frac{16hC_1}{p^2} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{(2n-1)^2} \cdot e^{-D \left[\frac{(2n-1)p}{2h} \right]^2 t} \quad (15)
 \end{aligned}$$

Através da equação (15) observa-se que a concentração total satura para t tendendo ao infinito:

$$M(t) \xrightarrow{t \rightarrow \infty} C_1 \cdot 2h \equiv M_{\infty}$$

Logo pode-se escrever a equação (15) na forma:

$$\frac{M_t}{M_{\infty}} = 1 - \frac{8}{p^2} \sum_{n=0}^{\infty} \frac{1}{(2n+1)^2} \exp\left\{-\left[D(2n+1)^2 p^2 / (2h)^2\right] t\right\} \quad (16)$$

O coeficiente de difusão (D) da solução através da membrana, pode ser calculado em primeira aproximação tomando o primeiro termo da série da equação (16), assim teremos:

$$1 - M_t/M_{\infty} = 8/p^2 \cdot e^{-D \left[\frac{p}{2h} \right]^2 t} \quad (17)$$

Substituindo o resultado da integral acima na equação (14) pode-se escrever:

$$\begin{aligned}
 M(t) &= C_1 \cdot 2h - 4C_1/p \sum_{n=1}^{\infty} \frac{(-1)^{n+1}}{(2n-1)} \cdot e^{-D \left[\frac{(2n-1)p}{2h} \right]^2 t} \cdot \frac{4h}{(2n-1)p} \cdot (-1)^{n+1} = \\
 &= C_1 \cdot 2h - \frac{16hC_1}{p^2} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{(2n-1)^2} \cdot e^{-D \left[\frac{(2n-1)p}{2h} \right]^2 t} \quad (15)
 \end{aligned}$$

Através da equação (15) observa-se que a concentração total satura para t tendendo ao infinito:

$$M(t) \xrightarrow{t \rightarrow \infty} C_1 \cdot 2h \equiv M_{\infty}$$

Logo pode-se escrever a equação (15) na forma:

$$\frac{M_t}{M_{\infty}} = 1 - \frac{8}{p^2} \sum_{n=0}^{\infty} \frac{1}{(2n+1)^2} \exp\left\{-\left[D(2n+1)^2 p^2 / (2h)^2\right] t\right\} \quad (16)$$

O coeficiente de difusão (D) da solução através da membrana, pode ser calculado em primeira aproximação tomando o primeiro termo da série da equação (16), assim teremos:

$$1 - M_t/M_{\infty} = 8/p^2 \cdot e^{-D \left[\frac{p}{2h} \right]^2 t} \quad (17)$$

Substituindo o resultado da integral acima na equação (14) pode-se escrever:

$$\begin{aligned}
 M(t) &= C_1 \cdot 2h - 4C_1/p \sum_{n=1}^{\infty} \frac{(-1)^{n+1}}{(2n-1)} \cdot e^{-D \left[\frac{(2n-1)p}{2h} \right]^2 t} \cdot \frac{4h}{(2n-1)p} \cdot (-1)^{n+1} = \\
 &= C_1 \cdot 2h - \frac{16hC_1}{p^2} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{(2n-1)^2} \cdot e^{-D \left[\frac{(2n-1)p}{2h} \right]^2 t} \quad (15)
 \end{aligned}$$

Através da equação (15) observa-se que a concentração total satura para t tendendo ao infinito:

$$M(t) \xrightarrow{t \rightarrow \infty} C_1 \cdot 2h \equiv M_{\infty}$$

Logo pode-se escrever a equação (15) na forma:

$$\frac{M_t}{M_{\infty}} = 1 - \frac{8}{p^2} \sum_{n=0}^{\infty} \frac{1}{(2n+1)^2} \exp\left\{-\left[D(2n+1)^2 p^2 / (2h)^2\right] t\right\} \quad (16)$$

O coeficiente de difusão (D) da solução através da membrana, pode ser calculado em primeira aproximação tomando o primeiro termo da série da equação (16), assim teremos:

$$1 - M_t/M_{\infty} = 8/p^2 \cdot e^{-D \left[\frac{p}{2h} \right]^2 t} \quad (17)$$

Tomando o logaritmo de ambos os membros tem-se:

$$\ln\left(1 - \frac{M_t}{M_\infty}\right) = \ln\left(\frac{8}{\mathbf{p}^2}\right) - \frac{D\mathbf{p}^2 t}{(2h)^2} \quad (18)$$

De acordo com a equação (18), $\ln(1-M_t/M_\infty)$ *versus* t deveria ser linear em tempos de difusão longos, podendo o coeficiente de difusão (D) ser calculado graficamente utilizando o método dos mínimos quadrados³⁴. Determina-se o coeficiente de difusão, considerando-se que o coeficiente angular da reta (m) é dado por:

$$D = -\frac{mh^2}{(2\mathbf{p})^2} \quad (19)$$

Aplicando a propriedade dos logaritmos para o produto na equação (1), tem-se:

$$\log\left(\frac{M_t}{M_\infty}\right) = \log k + n \log t \quad (20)$$

A equação (20) representa a equação de uma reta num papel log x log e pode ser utilizado para se estimar o tipo de transporte (n).

O tipo de transporte, n , pode ser classificado como:

1. Caso I ou Fickiano: taxa de difusão do penetrante é muito menor que a mobilidade de segmento do polímero, ocorre para $n \approx 0,5$.

Tomando o logaritmo de ambos os membros tem-se:

$$\ln\left(1 - \frac{M_t}{M_\infty}\right) = \ln\left(\frac{8}{\mathbf{p}^2}\right) - \frac{D\mathbf{p}^2 t}{(2h)^2} \quad (18)$$

De acordo com a equação (18), $\ln(1-M_t/M_\infty)$ *versus* t deveria ser linear em tempos de difusão longos, podendo o coeficiente de difusão (D) ser calculado graficamente utilizando o método dos mínimos quadrados³⁴. Determina-se o coeficiente de difusão, considerando-se que o coeficiente angular da reta (m) é dado por:

$$D = -\frac{mh^2}{(2\mathbf{p})^2} \quad (19)$$

Aplicando a propriedade dos logaritmos para o produto na equação (1), tem-se:

$$\log\left(\frac{M_t}{M_\infty}\right) = \log k + n \log t \quad (20)$$

A equação (20) representa a equação de uma reta num papel log x log e pode ser utilizado para se estimar o tipo de transporte (n).

O tipo de transporte, n , pode ser classificado como:

1. Caso I ou Fickiano: taxa de difusão do penetrante é muito menor que a mobilidade de segmento do polímero, ocorre para $n \approx 0,5$.

Tomando o logaritmo de ambos os membros tem-se:

$$\ln\left(1 - \frac{M_t}{M_\infty}\right) = \ln\left(\frac{8}{\mathbf{p}^2}\right) - \frac{D\mathbf{p}^2 t}{(2h)^2} \quad (18)$$

De acordo com a equação (18), $\ln(1-M_t/M_\infty)$ *versus* t deveria ser linear em tempos de difusão longos, podendo o coeficiente de difusão (D) ser calculado graficamente utilizando o método dos mínimos quadrados³⁴. Determina-se o coeficiente de difusão, considerando-se que o coeficiente angular da reta (m) é dado por:

$$D = -\frac{mh^2}{(2\mathbf{p})^2} \quad (19)$$

Aplicando a propriedade dos logaritmos para o produto na equação (1), tem-se:

$$\log\left(\frac{M_t}{M_\infty}\right) = \log k + n \log t \quad (20)$$

A equação (20) representa a equação de uma reta num papel log x log e pode ser utilizado para se estimar o tipo de transporte (n).

O tipo de transporte, n , pode ser classificado como:

1. Caso I ou Fickiano: taxa de difusão do penetrante é muito menor que a mobilidade de segmento do polímero, ocorre para $n \approx 0,5$.

2. Caso II: taxa de difusão é muito maior que a mobilidade de segmento do polímero e é fortemente dependente da cinética de inchamento, ocorre para $n \approx 1,0$.
3. Anômalo ou não-Fickiano: taxa de difusão é comparável com a mobilidade das cadeias poliméricas, variando entre 0,6 e 0,8, quando a taxa de difusão do solvente e a taxa de relaxamento do polímero são comparáveis.

2. Caso II: taxa de difusão é muito maior que a mobilidade de segmento do polímero e é fortemente dependente da cinética de inchamento, ocorre para $n \approx 1,0$.
3. Anômalo ou não-Fickiano: taxa de difusão é comparável com a mobilidade das cadeias poliméricas, variando entre 0,6 e 0,8, quando a taxa de difusão do solvente e a taxa de relaxamento do polímero são comparáveis.

2. Caso II: taxa de difusão é muito maior que a mobilidade de segmento do polímero e é fortemente dependente da cinética de inchamento, ocorre para $n \approx 1,0$.
3. Anômalo ou não-Fickiano: taxa de difusão é comparável com a mobilidade das cadeias poliméricas, variando entre 0,6 e 0,8, quando a taxa de difusão do solvente e a taxa de relaxamento do polímero são comparáveis.

3. OBJETIVOS

Em função do já exposto o presente trabalho tem como principais objetivos:

1. Preparo de membranas poliméricas com diferentes composições de PVA/Ch utilizando a técnica de separação de fases induzida pelo pH e evaporação do solvente (“casting-out”).
2. Avaliar a dependência entre o tipo de transporte, o coeficiente de Fick e o intumescimento em solução fisiológica levando em consideração a composição da membrana.
3. Estudo da energia livre de superfície das membranas obtidas em função da composição da blenda.
4. Avaliação *in vitro* dos sistemas obtidos através do experimento de sorção protéica e citotoxicidade.
5. Avaliar a dependência entre a composição da blenda PVA/Ch e o módulo de elasticidade através da análise termomecânica (TMA) e resistência à tração.
6. Estudar o processo de liberação de um antibiótico tópico em função da composição da blenda.

3. OBJETIVOS

Em função do já exposto o presente trabalho tem como principais objetivos:

1. Preparo de membranas poliméricas com diferentes composições de PVA/Ch utilizando a técnica de separação de fases induzida pelo pH e evaporação do solvente (“casting-out”).
2. Avaliar a dependência entre o tipo de transporte, o coeficiente de Fick e o intumescimento em solução fisiológica levando em consideração a composição da membrana.
3. Estudo da energia livre de superfície das membranas obtidas em função da composição da blenda.
4. Avaliação *in vitro* dos sistemas obtidos através do experimento de sorção protéica e citotoxicidade.
5. Avaliar a dependência entre a composição da blenda PVA/Ch e o módulo de elasticidade através da análise termomecânica (TMA) e resistência à tração.
6. Estudar o processo de liberação de um antibiótico tópico em função da composição da blenda.

3. OBJETIVOS

Em função do já exposto o presente trabalho tem como principais objetivos:

1. Preparo de membranas poliméricas com diferentes composições de PVA/Ch utilizando a técnica de separação de fases induzida pelo pH e evaporação do solvente (“casting-out”).
2. Avaliar a dependência entre o tipo de transporte, o coeficiente de Fick e o intumescimento em solução fisiológica levando em consideração a composição da membrana.
3. Estudo da energia livre de superfície das membranas obtidas em função da composição da blenda.
4. Avaliação *in vitro* dos sistemas obtidos através do experimento de sorção protéica e citotoxicidade.
5. Avaliar a dependência entre a composição da blenda PVA/Ch e o módulo de elasticidade através da análise termomecânica (TMA) e resistência à tração.
6. Estudar o processo de liberação de um antibiótico tópico em função da composição da blenda.

4. EXPERIMENTAL

4.1. Preparo de membranas pela técnica de separação de fase induzida pelo pH do meio

O processo de separação de fase induzido pelo pH foi utilizado neste trabalho para a obtenção de membranas porosas de PVA/Ch. O agente precipitante utilizado foi o NaOH 2M.

Os polímeros utilizados foram a quitosana (Sigma, percentual de desacetilação = 85% m/m), e o poli(álcool vinílico) (PVA Merck, PM = 72.000, hidrólise > 98 %). Para a obtenção das membranas foram preparadas soluções de quitosana (80% m/m, 70% m/m e 50% m/m) em ácido acético 0,5M. Pesaram-se as proporções de 0,1g, 0,2g, 0,4g de PVA e dilui-se cada porção em 5mL de ácido acético 0,5M. Em seguida adicionou-se uma massa de 0,4g de quitosana em cada solução de PVA recém preparada. Após completa dissolução, as soluções contendo PVA nas proporções 20% (m/m), 30% (m/m) e 50% (m/m) foram depositadas em placas de Teflon ($\phi = 4$ cm). Para o processo de separação de fase, os moldes de Teflon foram imersos em um banho coagulante de NaOH 2M por 24 horas a temperatura ambiente. Em seguida, as membranas foram retiradas das placas e imersas em água e lavadas várias vezes com água destilada e deionizado até a extração total do NaOH residual. Posteriormente foram imersas em solução tampão salina – fosfato (PBS, pH 7,4) por 24 horas e em seguida liofilizadas para a conservação da estrutura porosa. A fim de se investigar o processo de formação de poros pela adição de sais, membranas de PVA/Ch foram preparadas pelo processo descrito anteriormente com adição de NaCl (2% m/m). A liofilização é um processo de secagem do material sob vácuo após este ter sido congelado em nitrogênio líquido. A perda de água da membrana congelada ocorre pela sublimação direta da água no estado sólido em temperaturas muito baixas. As Figuras 15 e 16 ilustram o liofilizador utilizado neste trabalho e o diagrama de fases do processo de liofilização, respectivamente. A Figura 17 ilustra o processo de obtenção de membranas de PVA/Ch pela técnica de separação de fase induzido pelo pH.

4. EXPERIMENTAL

4.1. Preparo de membranas pela técnica de separação de fase induzida pelo pH do meio

O processo de separação de fase induzido pelo pH foi utilizado neste trabalho para a obtenção de membranas porosas de PVA/Ch. O agente precipitante utilizado foi o NaOH 2M.

Os polímeros utilizados foram a quitosana (Sigma, percentual de desacetilação = 85% m/m), e o poli(álcool vinílico) (PVA Merck, PM = 72.000, hidrólise > 98 %). Para a obtenção das membranas foram preparadas soluções de quitosana (80% m/m, 70% m/m e 50% m/m) em ácido acético 0,5M. Pesaram-se as proporções de 0,1g, 0,2g, 0,4g de PVA e dilui-se cada porção em 5mL de ácido acético 0,5M. Em seguida adicionou-se uma massa de 0,4g de quitosana em cada solução de PVA recém preparada. Após completa dissolução, as soluções contendo PVA nas proporções 20% (m/m), 30% (m/m) e 50% (m/m) foram depositadas em placas de Teflon ($\phi = 4$ cm). Para o processo de separação de fase, os moldes de Teflon foram imersos em um banho coagulante de NaOH 2M por 24 horas a temperatura ambiente. Em seguida, as membranas foram retiradas das placas e imersas em água e lavadas várias vezes com água destilada e deionizado até a extração total do NaOH residual. Posteriormente foram imersas em solução tampão salina – fosfato (PBS, pH 7,4) por 24 horas e em seguida liofilizadas para a conservação da estrutura porosa. A fim de se investigar o processo de formação de poros pela adição de sais, membranas de PVA/Ch foram preparadas pelo processo descrito anteriormente com adição de NaCl (2% m/m). A liofilização é um processo de secagem do material sob vácuo após este ter sido congelado em nitrogênio líquido. A perda de água da membrana congelada ocorre pela sublimação direta da água no estado sólido em temperaturas muito baixas. As Figuras 15 e 16 ilustram o liofilizador utilizado neste trabalho e o diagrama de fases do processo de liofilização, respectivamente. A Figura 17 ilustra o processo de obtenção de membranas de PVA/Ch pela técnica de separação de fase induzido pelo pH.

4. EXPERIMENTAL

4.1. Preparo de membranas pela técnica de separação de fase induzida pelo pH do meio

O processo de separação de fase induzido pelo pH foi utilizado neste trabalho para a obtenção de membranas porosas de PVA/Ch. O agente precipitante utilizado foi o NaOH 2M.

Os polímeros utilizados foram a quitosana (Sigma, percentual de desacetilação = 85% m/m), e o poli(álcool vinílico) (PVA Merck, PM = 72.000, hidrólise > 98 %). Para a obtenção das membranas foram preparadas soluções de quitosana (80% m/m, 70% m/m e 50% m/m) em ácido acético 0,5M. Pesaram-se as proporções de 0,1g, 0,2g, 0,4g de PVA e dilui-se cada porção em 5mL de ácido acético 0,5M. Em seguida adicionou-se uma massa de 0,4g de quitosana em cada solução de PVA recém preparada. Após completa dissolução, as soluções contendo PVA nas proporções 20% (m/m), 30% (m/m) e 50% (m/m) foram depositadas em placas de Teflon ($\phi = 4$ cm). Para o processo de separação de fase, os moldes de Teflon foram imersos em um banho coagulante de NaOH 2M por 24 horas a temperatura ambiente. Em seguida, as membranas foram retiradas das placas e imersas em água e lavadas várias vezes com água destilada e deionizado até a extração total do NaOH residual. Posteriormente foram imersas em solução tampão salina – fosfato (PBS, pH 7,4) por 24 horas e em seguida liofilizadas para a conservação da estrutura porosa. A fim de se investigar o processo de formação de poros pela adição de sais, membranas de PVA/Ch foram preparadas pelo processo descrito anteriormente com adição de NaCl (2% m/m). A liofilização é um processo de secagem do material sob vácuo após este ter sido congelado em nitrogênio líquido. A perda de água da membrana congelada ocorre pela sublimação direta da água no estado sólido em temperaturas muito baixas. As Figuras 15 e 16 ilustram o liofilizador utilizado neste trabalho e o diagrama de fases do processo de liofilização, respectivamente. A Figura 17 ilustra o processo de obtenção de membranas de PVA/Ch pela técnica de separação de fase induzido pelo pH.

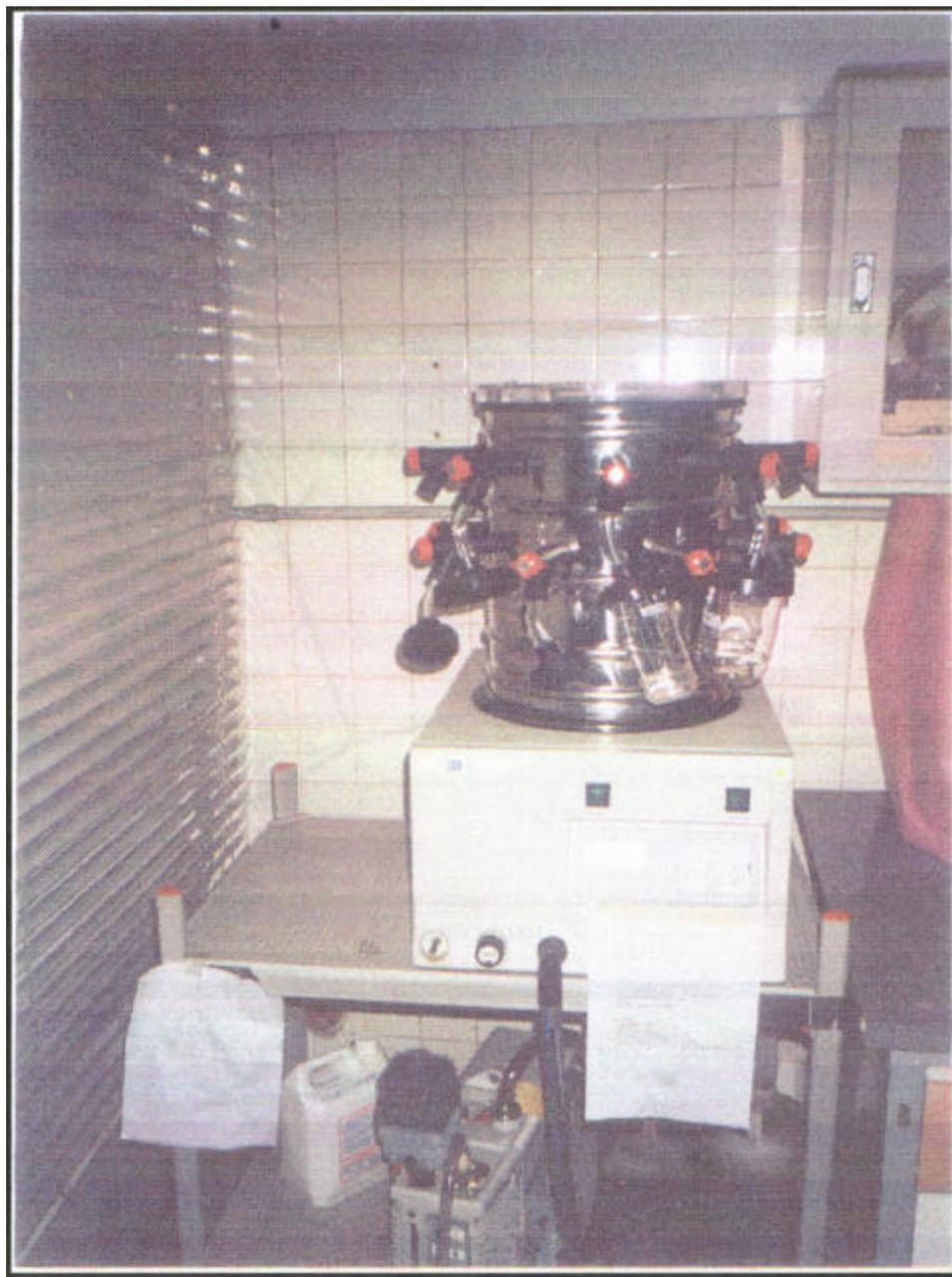


Figura 15. Liofilizador utilizado para secagem das membranas de PVA/Ch.

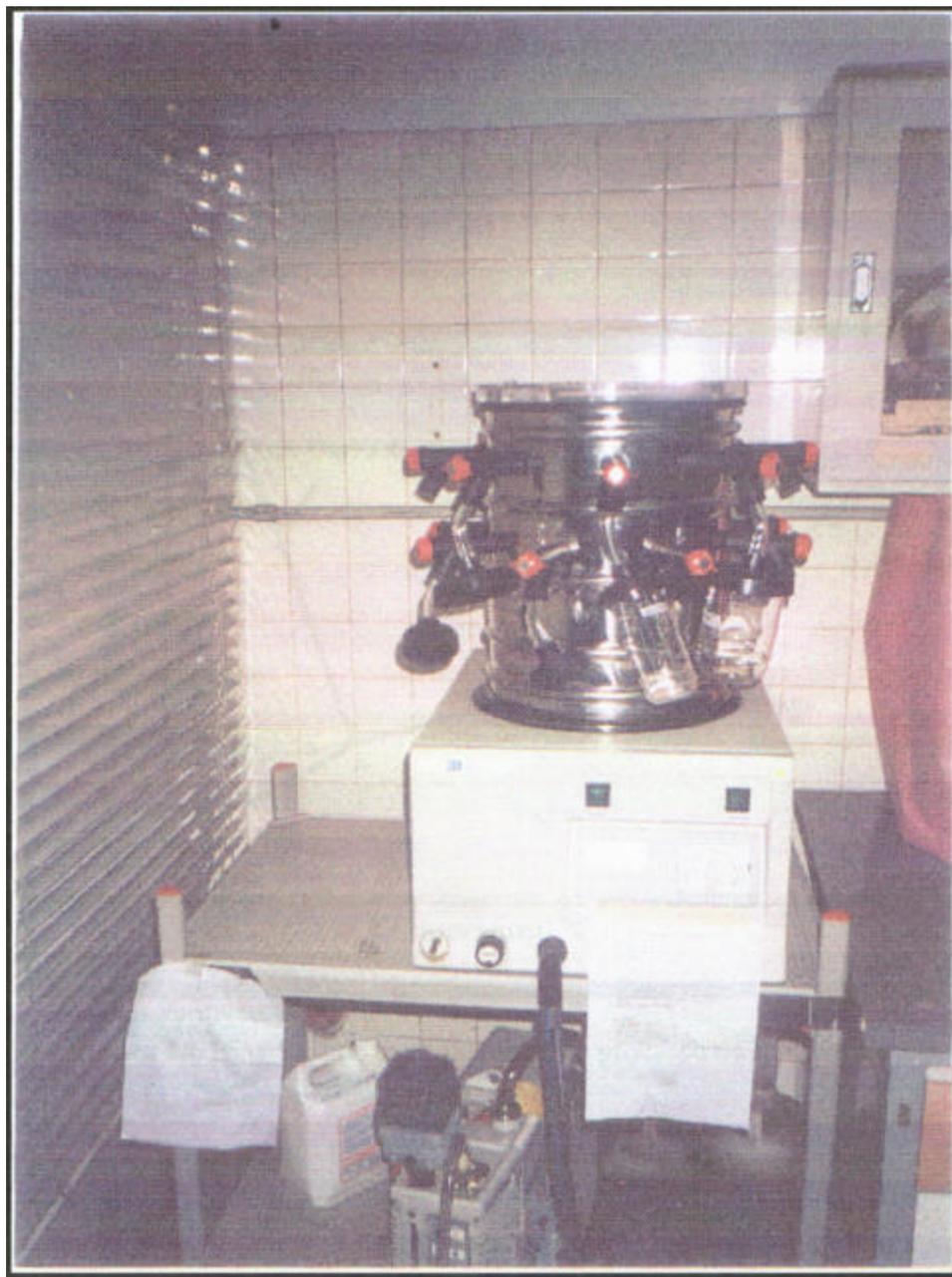


Figura 15. Liofilizador utilizado para secagem das membranas de PVA/Ch.

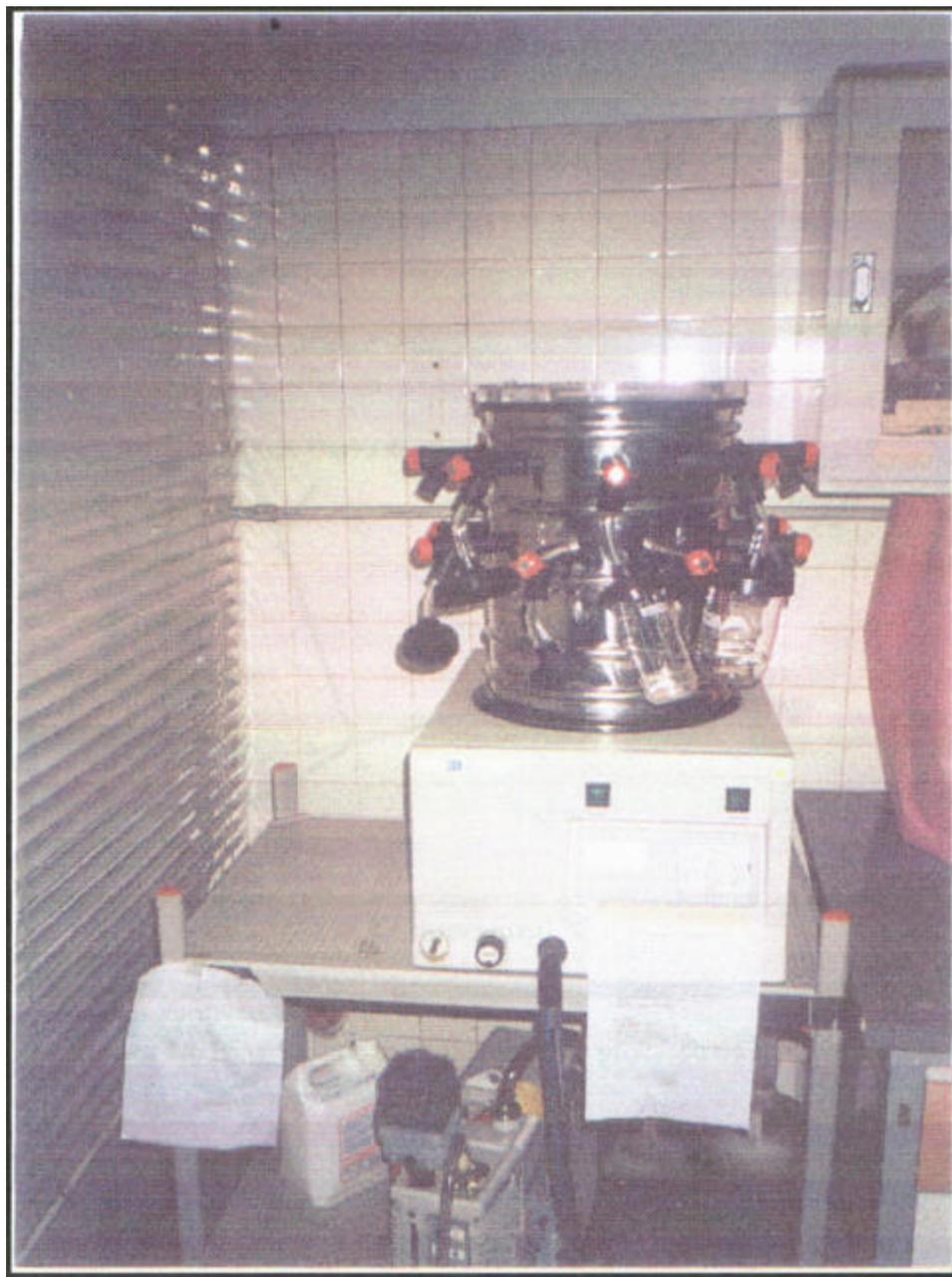


Figura 15. Liofilizador utilizado para secagem das membranas de PVA/Ch.

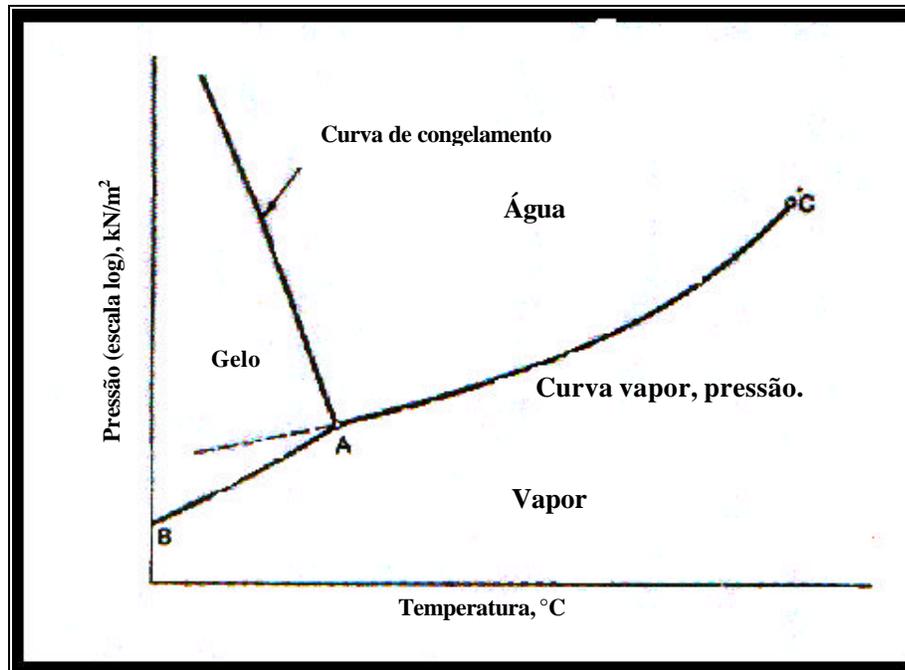


Figura 16. Diagrama de fases ilustrando o processo de liofilização.

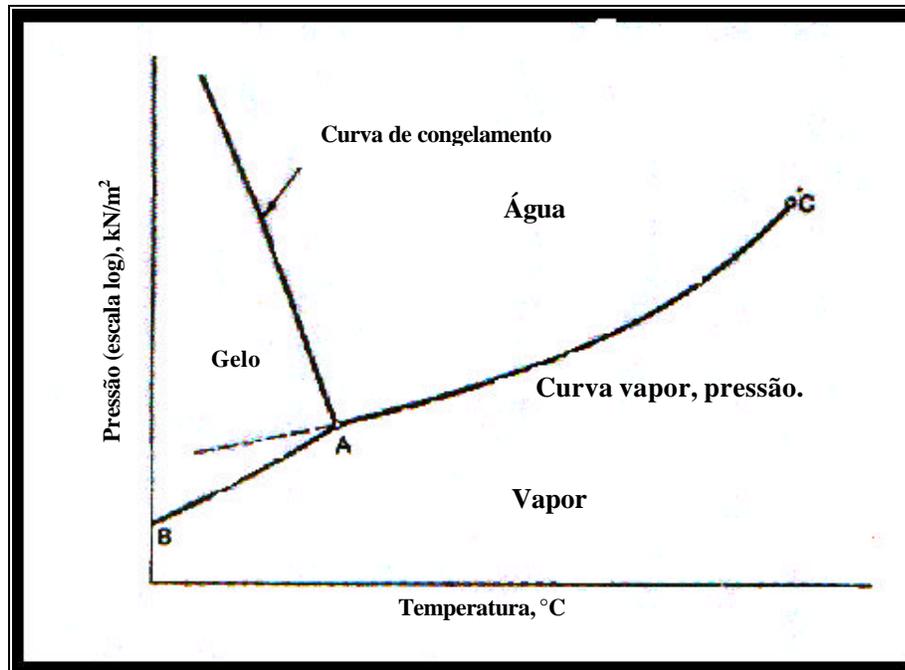


Figura 16. Diagrama de fases ilustrando o processo de liofilização.

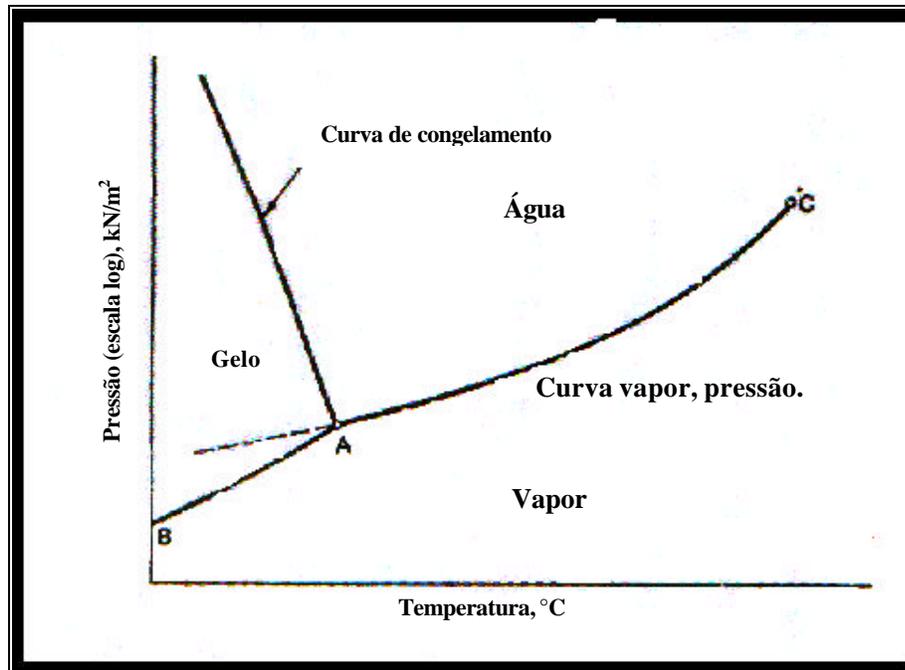


Figura 16. Diagrama de fases ilustrando o processo de liofilização.

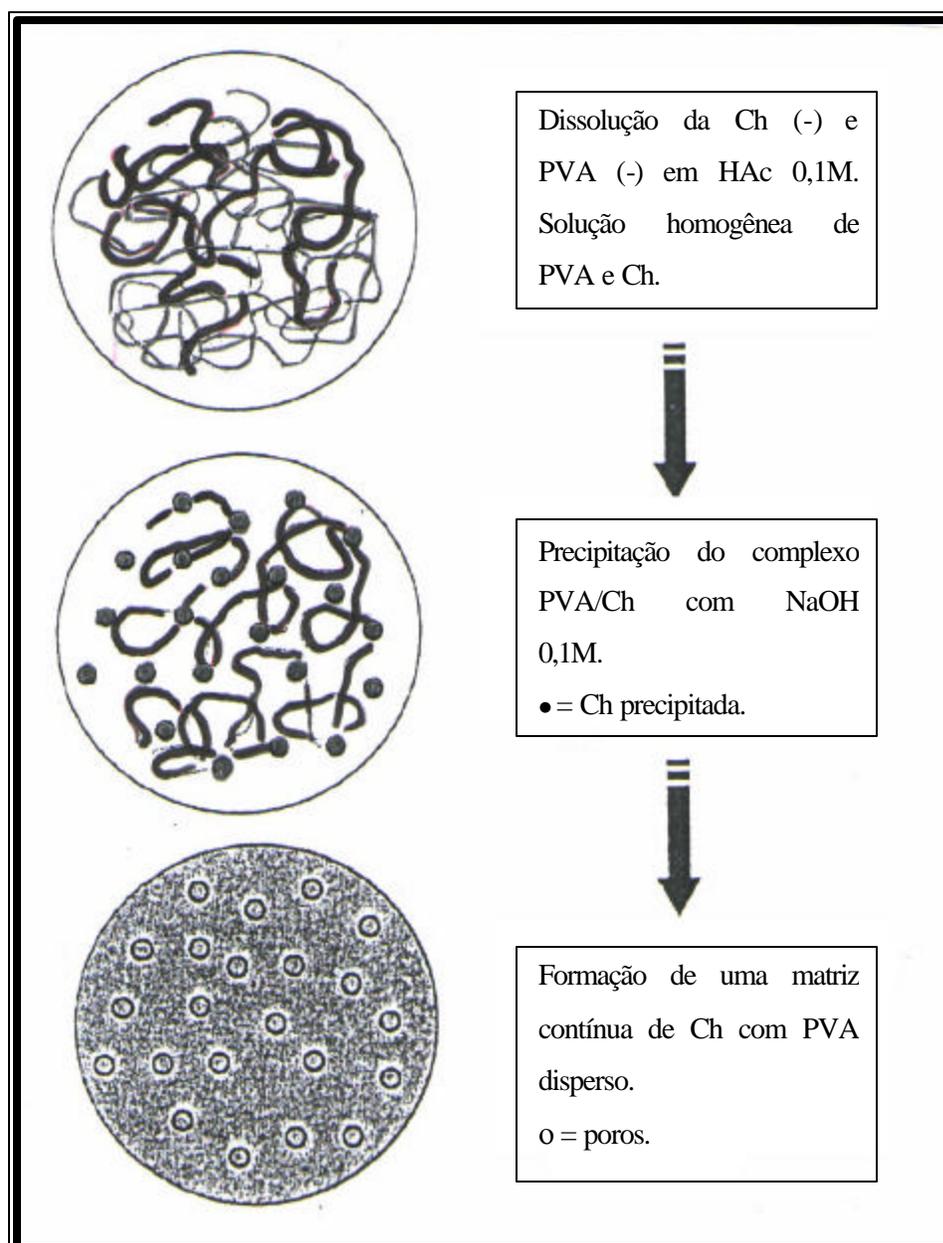


Figura 17. Ilustração do processo de separação de fase induzido pelo pH da blenda PVA/Ch.

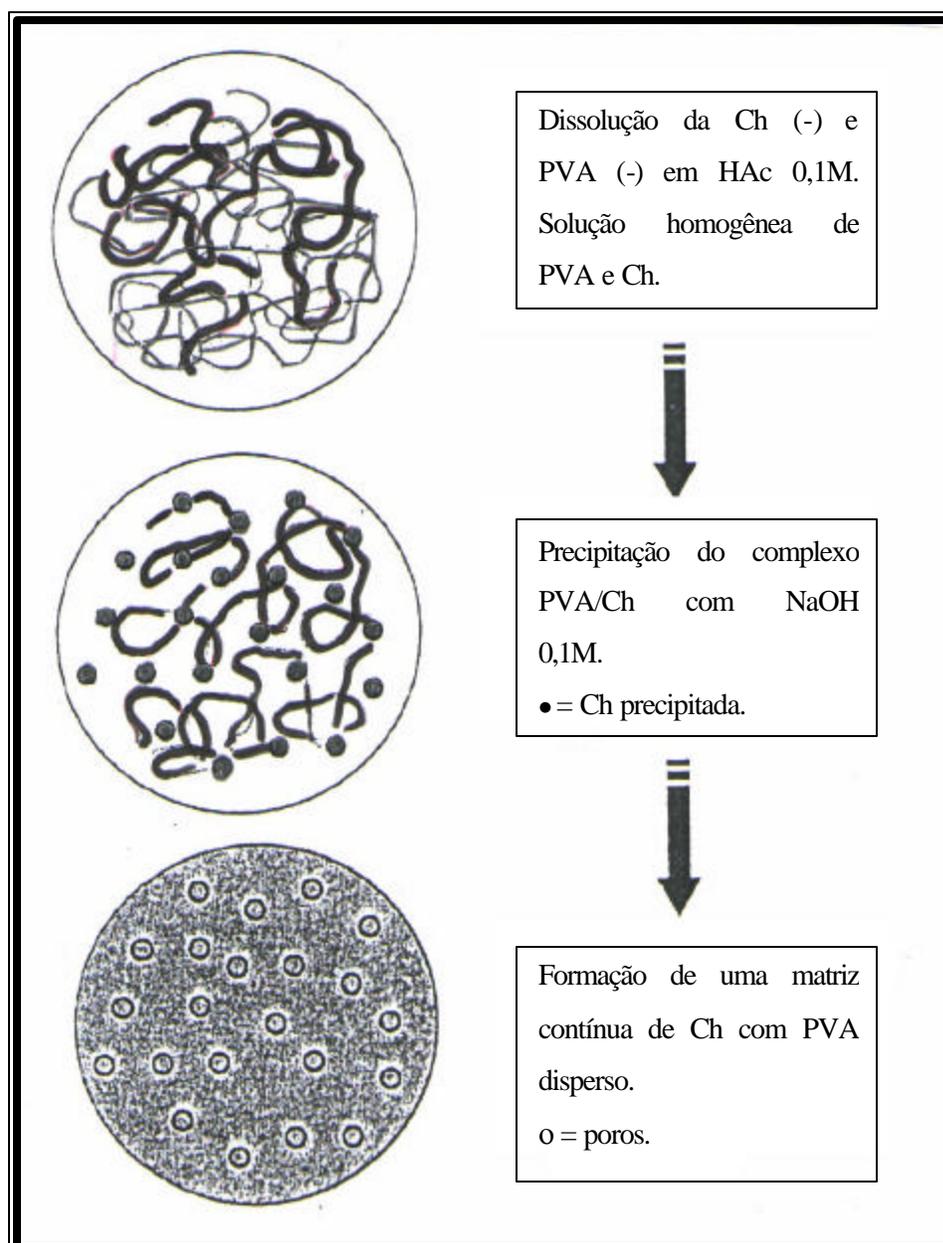


Figura 17. Ilustração do processo de separação de fase induzido pelo pH da blenda PVA/Ch.

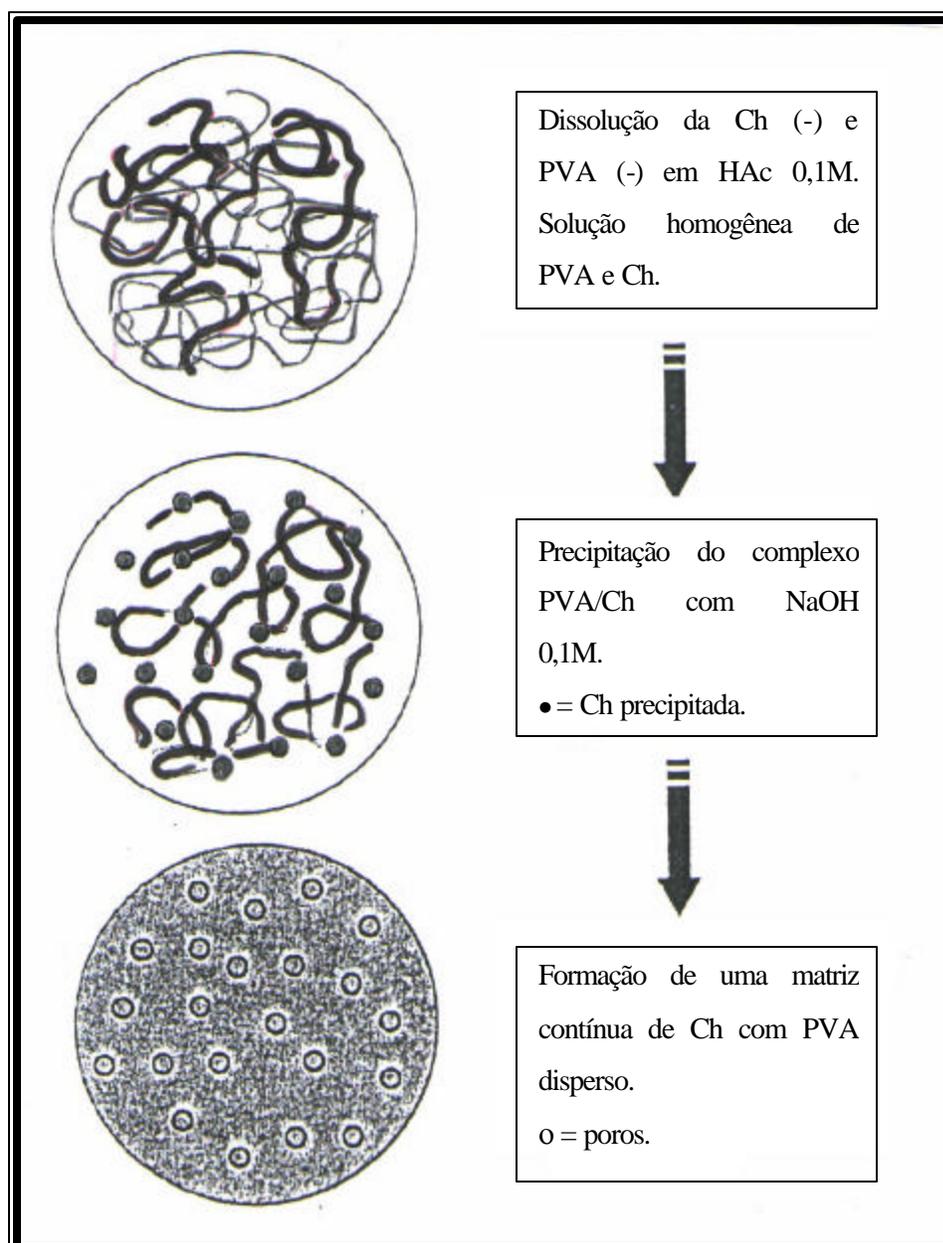


Figura 17. Ilustração do processo de separação de fase induzido pelo pH da blenda PVA/Ch.

4.2. Preparo de membranas pela técnica de evaporação do solvente (“casting-out”)

Para a obtenção das membranas pela técnica de evaporação do solvente pesaram-se as porções de 0,1g 0,2g e 0,4g de PVA e diluiu cada porção em 5mL de ácido acético 0,5M. Em seguida adicionou-se 0,4g de quitosana em cada solução de PVA recém preparada. Após completa dissolução as soluções foram depositadas em placas de Teflon ($\phi = 4$ cm). Em seguida as placas de Teflon com as soluções de PVA/Ch permaneceram em repouso durante 24 horas até a evaporação total do solvente, restando na placa somente o filme PVA/Ch nas proporções de 20% (m/m), 30% (m/m), e 50% (m/m) de PVA. Os filmes obtidos foram mantidos num dessecador sob vácuo à temperatura ambiente para remoção por 48 horas de água residual.

4.3. Incorporação do Nitrofural nas membranas de PVA/Ch

A nitrofurazona (Furacin) foi incorporada nas membranas após o momento da mistura entre a Ch e o PVA. Foram adicionados 2mL de nitrofurazona nas blendas com as concentrações de 20% (m/m), 30% (m/m) e 50% (m/m) de PVA correspondendo a uma concentração total do fármaco na membrana de 200mg/g de Furacin. Em seguida as membranas foram colocadas em placas de Teflon ($\phi = 4$ cm) por 24 horas para a evaporação do solvente e em seguida os filmes obtidos foram mantidos sob vácuo à temperatura ambiente por 48 horas para a remoção da água residual.

4.4. Densidade Ótica

Medidas de Densidade Ótica (DO), foram utilizadas para a monitoração do processo de separação de fase. É fato bem conhecido que polímeros tendem a formar complexos macromoleculares por interação de seus grupos funcionais. A protonação da quitosana pode favorecer a formação de complexos poliméricos levando a uma alteração do pH correspondente ao processo de separação de fase.

4.2. Preparo de membranas pela técnica de evaporação do solvente (“casting-out”)

Para a obtenção das membranas pela técnica de evaporação do solvente pesaram-se as porções de 0,1g, 0,2g e 0,4g de PVA e diluiu cada porção em 5mL de ácido acético 0,5M. Em seguida adicionou-se 0,4g de quitosana em cada solução de PVA recém preparada. Após completa dissolução as soluções foram depositadas em placas de Teflon ($\phi = 4$ cm). Em seguida as placas de Teflon com as soluções de PVA/Ch permaneceram em repouso durante 24 horas até a evaporação total do solvente, restando na placa somente o filme PVA/Ch nas proporções de 20% (m/m), 30% (m/m), e 50% (m/m) de PVA. Os filmes obtidos foram mantidos num dessecador sob vácuo à temperatura ambiente para remoção por 48 horas de água residual.

4.3. Incorporação do Nitrofural nas membranas de PVA/Ch

A nitrofurazona (Furacin) foi incorporada nas membranas após o momento da mistura entre a Ch e o PVA. Foram adicionados 2mL de nitrofurazona nas blendas com as concentrações de 20% (m/m), 30% (m/m) e 50% (m/m) de PVA correspondendo a uma concentração total do fármaco na membrana de 200mg/g de Furacin. Em seguida as membranas foram colocadas em placas de Teflon ($\phi = 4$ cm) por 24 horas para a evaporação do solvente e em seguida os filmes obtidos foram mantidos sob vácuo à temperatura ambiente por 48 horas para a remoção da água residual.

4.4. Densidade Ótica

Medidas de Densidade Ótica (DO), foram utilizadas para a monitoração do processo de separação de fase. É fato bem conhecido que polímeros tendem a formar complexos macromoleculares por interação de seus grupos funcionais. A protonação da quitosana pode favorecer a formação de complexos poliméricos levando a uma alteração do pH correspondente ao processo de separação de fase.

4.2. Preparo de membranas pela técnica de evaporação do solvente (“casting-out”)

Para a obtenção das membranas pela técnica de evaporação do solvente pesaram-se as porções de 0,1g 0,2g e 0,4g de PVA e diluiu cada porção em 5mL de ácido acético 0,5M. Em seguida adicionou-se 0,4g de quitosana em cada solução de PVA recém preparada. Após completa dissolução as soluções foram depositadas em placas de Teflon ($\phi = 4$ cm). Em seguida as placas de Teflon com as soluções de PVA/Ch permaneceram em repouso durante 24 horas até a evaporação total do solvente, restando na placa somente o filme PVA/Ch nas proporções de 20% (m/m), 30% (m/m), e 50% (m/m) de PVA. Os filmes obtidos foram mantidos num dessecador sob vácuo à temperatura ambiente para remoção por 48 horas de água residual.

4.3. Incorporação do Nitrofural nas membranas de PVA/Ch

A nitrofurazona (Furacin) foi incorporada nas membranas após o momento da mistura entre a Ch e o PVA. Foram adicionados 2mL de nitrofurazona nas blendas com as concentrações de 20% (m/m), 30% (m/m) e 50% (m/m) de PVA correspondendo a uma concentração total do fármaco na membrana de 200mg/g de Furacin. Em seguida as membranas foram colocadas em placas de Teflon ($\phi = 4$ cm) por 24 horas para a evaporação do solvente e em seguida os filmes obtidos foram mantidos sob vácuo à temperatura ambiente por 48 horas para a remoção da água residual.

4.4. Densidade Ótica

Medidas de Densidade Ótica (DO), foram utilizadas para a monitoração do processo de separação de fase. É fato bem conhecido que polímeros tendem a formar complexos macromoleculares por interação de seus grupos funcionais. A protonação da quitosana pode favorecer a formação de complexos poliméricos levando a uma alteração do pH correspondente ao processo de separação de fase.

Neste sentido, o processo de separação de fase induzido pelo pH das blendas de PVA/Ch foi acompanhado por espectroscopia no visível utilizando um espectrofotômetro *Varian* modelo 364.

Para tanto as, variações na DO em função do pH foram estudadas utilizando-se uma solução equimolar de PVA e Ch. O processo de precipitação foi monitorado a 660nm após adições sucessivas de NaOH 0,5M à solução polimérica.

4.5. Caracterização Físico-Química

4.5.1. Intumescimento

Os ensaios de intumescimento foram efetuados em solução tampão salina-fosfato (PBS) 0,2M no intervalo de pH de 2,0 a 9,0, nas temperaturas de 25°C e 37°C. O conteúdo de água no hidrogel em equilíbrio (Q) foi calculado por:

$$Q = \frac{M_t}{M_\infty} = \frac{W_t - W_0}{W_0} \quad (21)$$

onde W_t e W_0 representam as massas da membrana no tempo t e inicial, respectivamente e M_t e M_∞ representam as massas dos hidrogéis no tempo t e no equilíbrio do intumescimento, respectivamente.

Com os dados obtidos calculou-se o coeficiente de difusão (D) e o tipo de transporte (n), construindo para as membranas os respectivos gráficos:

- Coeficiente de difusão (D) *versus* pH.
- Tipo de Transporte (n) *versus* pH.
- Intumescimento (M_t/M_∞) *versus* tempo.

Neste sentido, o processo de separação de fase induzido pelo pH das blendas de PVA/Ch foi acompanhado por espectroscopia no visível utilizando um espectrofotômetro *Varian* modelo 364.

Para tanto as, variações na DO em função do pH foram estudadas utilizando-se uma solução equimolar de PVA e Ch. O processo de precipitação foi monitorado a 660nm após adições sucessivas de NaOH 0,5M à solução polimérica.

4.5. Caracterização Físico-Química

4.5.1. Intumescimento

Os ensaios de intumescimento foram efetuados em solução tampão salina-fosfato (PBS) 0,2M no intervalo de pH de 2,0 a 9,0, nas temperaturas de 25°C e 37°C. O conteúdo de água no hidrogel em equilíbrio (Q) foi calculado por:

$$Q = \frac{M_t}{M_\infty} = \frac{W_t - W_0}{W_0} \quad (21)$$

onde W_t e W_0 representam as massas da membrana no tempo t e inicial, respectivamente e M_t e M_∞ representam as massas dos hidrogéis no tempo t e no equilíbrio do intumescimento, respectivamente.

Com os dados obtidos calculou-se o coeficiente de difusão (D) e o tipo de transporte (n), construindo para as membranas os respectivos gráficos:

- Coeficiente de difusão (D) *versus* pH.
- Tipo de Transporte (n) *versus* pH.
- Intumescimento (M_t/M_∞) *versus* tempo.

Neste sentido, o processo de separação de fase induzido pelo pH das blendas de PVA/Ch foi acompanhado por espectroscopia no visível utilizando um espectrofotômetro *Varian* modelo 364.

Para tanto as, variações na DO em função do pH foram estudadas utilizando-se uma solução equimolar de PVA e Ch. O processo de precipitação foi monitorado a 660nm após adições sucessivas de NaOH 0,5M à solução polimérica.

4.5. Caracterização Físico-Química

4.5.1. Intumescimento

Os ensaios de intumescimento foram efetuados em solução tampão salina-fosfato (PBS) 0,2M no intervalo de pH de 2,0 a 9,0, nas temperaturas de 25°C e 37°C. O conteúdo de água no hidrogel em equilíbrio (Q) foi calculado por:

$$Q = \frac{M_t}{M_\infty} = \frac{W_t - W_0}{W_0} \quad (21)$$

onde W_t e W_0 representam as massas da membrana no tempo t e inicial, respectivamente e M_t e M_∞ representam as massas dos hidrogéis no tempo t e no equilíbrio do intumescimento, respectivamente.

Com os dados obtidos calculou-se o coeficiente de difusão (D) e o tipo de transporte (n), construindo para as membranas os respectivos gráficos:

- Coeficiente de difusão (D) *versus* pH.
- Tipo de Transporte (n) *versus* pH.
- Intumescimento (M_t/M_∞) *versus* tempo.

4.5.2. Microscopia Eletrônica de Varredura

A porosidade nas membranas PVA/Ch foram analisadas por microscopia eletrônica de varredura (MEV). Amostras circulares de 5 mm de diâmetro foram fixadas em um suporte metálico e após deposição de ouro foram analisadas em um microscópio eletrônico de varredura (MEV) Phillips modelo XL30. A Figura 18 mostra o microscópio eletrônico utilizado neste trabalho.

4.5.2. Microscopia Eletrônica de Varredura

A porosidade nas membranas PVA/Ch foram analisadas por microscopia eletrônica de varredura (MEV). Amostras circulares de 5 mm de diâmetro foram fixadas em um suporte metálico e após deposição de ouro foram analisadas em um microscópio eletrônico de varredura (MEV) Phillips modelo XL30. A Figura 18 mostra o microscópio eletrônico utilizado neste trabalho.

4.5.2. Microscopia Eletrônica de Varredura

A porosidade nas membranas PVA/Ch foram analisadas por microscopia eletrônica de varredura (MEV). Amostras circulares de 5 mm de diâmetro foram fixadas em um suporte metálico e após deposição de ouro foram analisadas em um microscópio eletrônico de varredura (MEV) Phillips modelo XL30. A Figura 18 mostra o microscópio eletrônico utilizado neste trabalho.

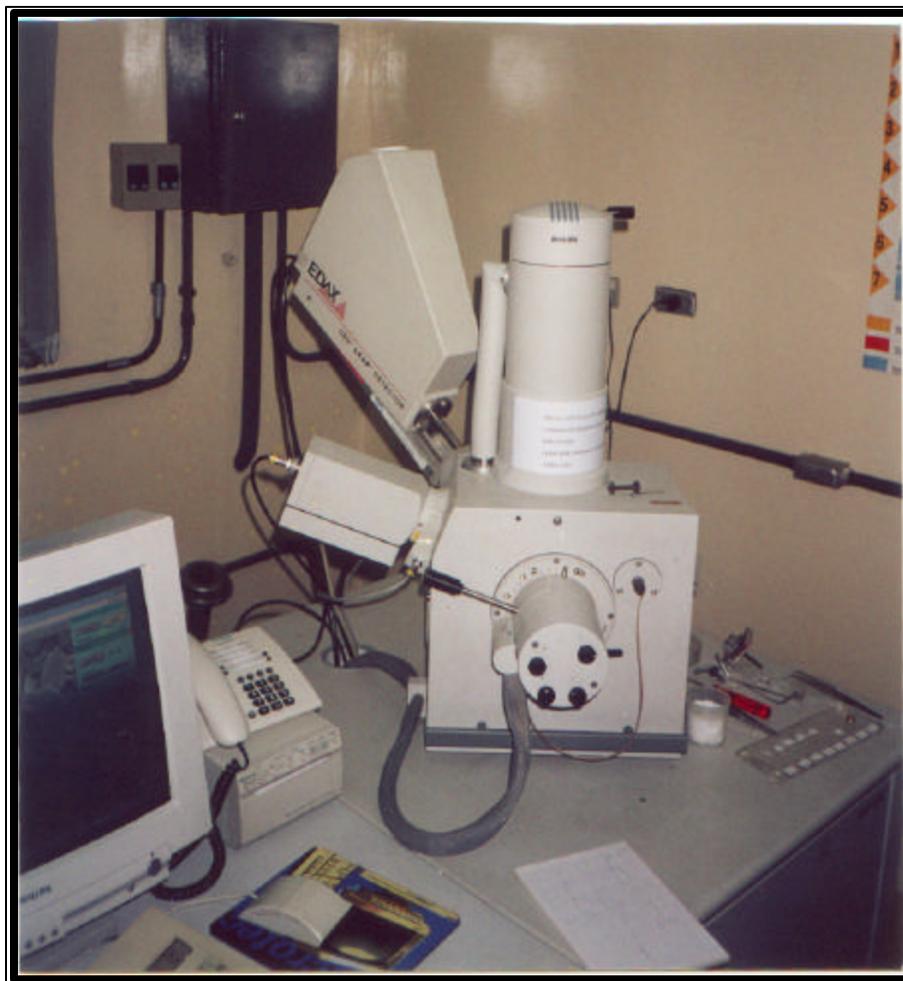


Figura 18. Equipamento MEV Phillips XL30 (IPEN/USP) utilizado para análise das estruturas porosas nas membranas de PVA/Ch.

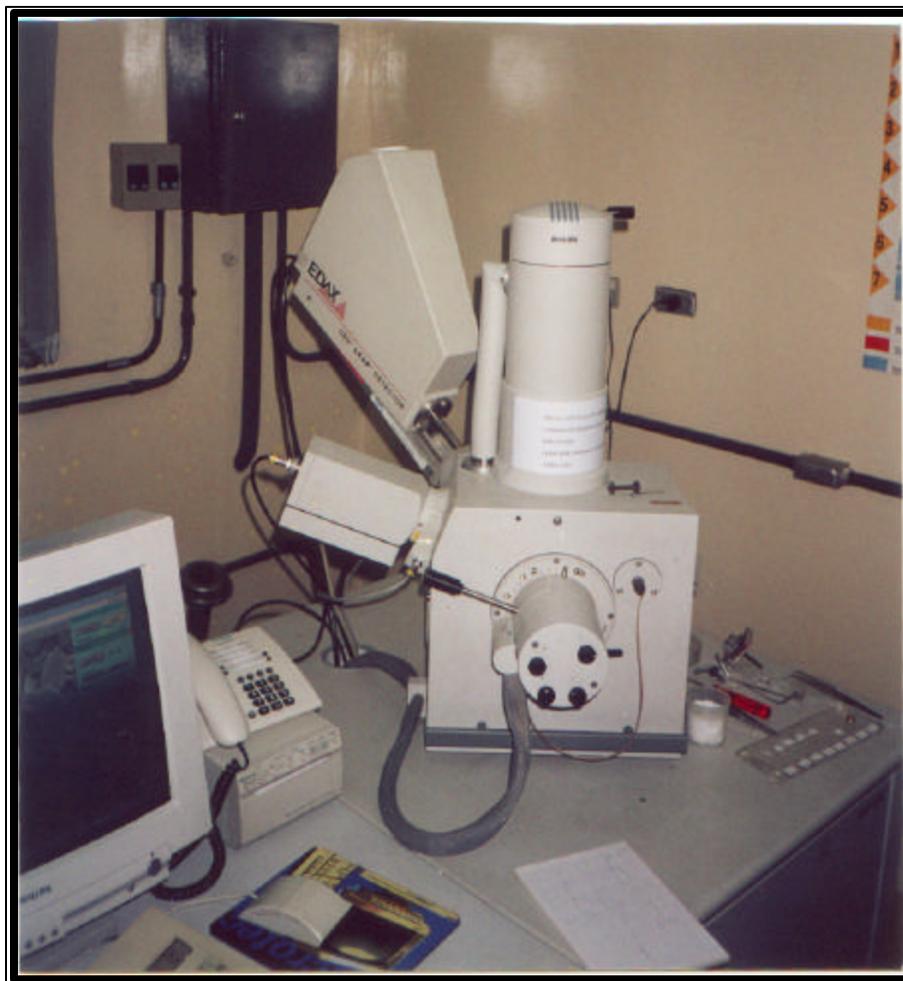


Figura 18. Equipamento MEV Phillips XL30 (IPEN/USP) utilizado para análise das estruturas porosas nas membranas de PVA/Ch.

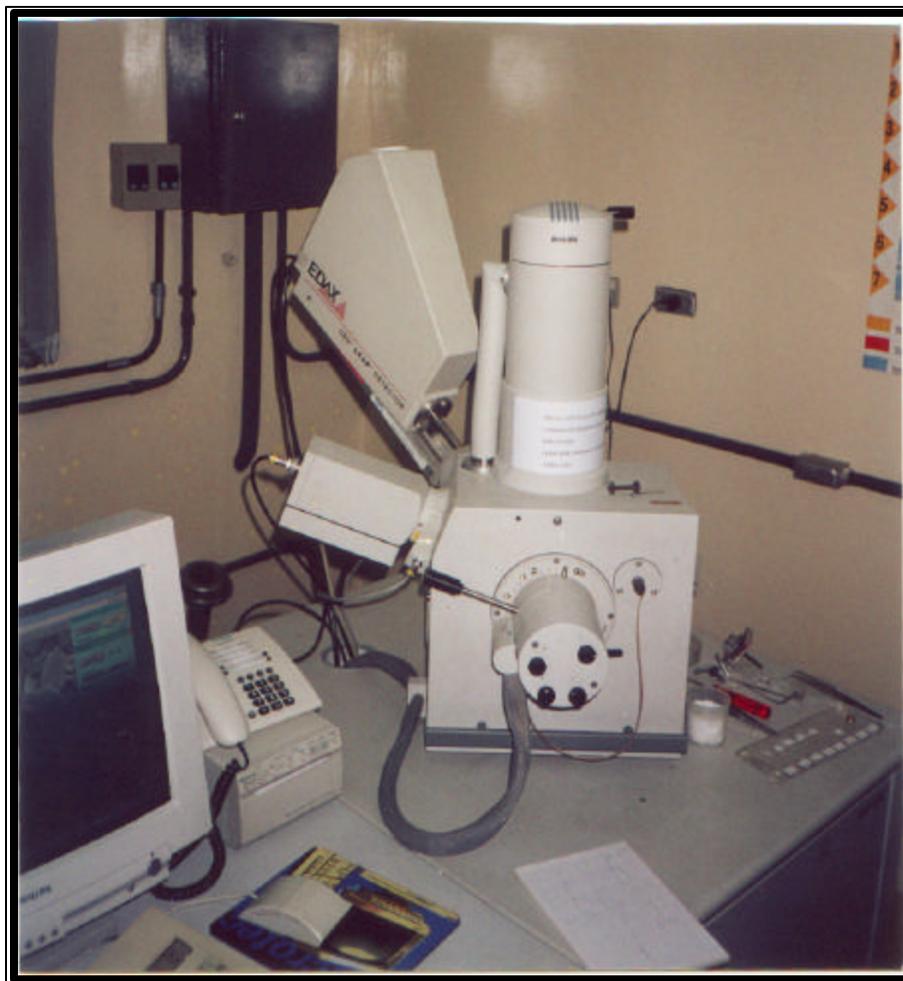


Figura 18. Equipamento MEV Phillips XL30 (IPEN/USP) utilizado para análise das estruturas porosas nas membranas de PVA/Ch.

4.5.3. Propriedades Mecânicas do Hidrogel PVA/Ch

Uma vez que as membranas de PVA/Ch foram projetadas para a absorção de fluidos fisiológicos, suas propriedades mecânicas serão importantes para orientação à maneira apropriada do manuseio do sistema polimérico.

Para analisar as propriedades mecânicas das membranas de PVA/Ch obtidas utilizou-se as técnicas de análise termomecânica (TMA) e resistência à tração. Para a análise TMA três pontos da membrana foram analisados quanto à deformação mecânica. Membranas de PVA/Ch com 20% (m/m), 30% (m/m) e 50% (m/m) de PVA foram submetidas às forças de 0,04N, 0,08N, 0,12N, 0,16N, 0,20N, 0,35N e 0,50N a uma temperatura constante de 37°C. A resposta elástica dos hidrogéis foi analisada de acordo com as curvas de deformação *versus* força aplicada. A análise TMA foi efetuada em um equipamento Metler TA 4000 (Figura 19). As curvas tensão *versus* deformação obtidas a partir da análise por TMA são mostradas na Figura 20.

Para resistência à tração, o módulo de elasticidade dos hidrogéis foi determinado utilizando-se uma máquina Instron 4464 equipada com célula de carga de 2,5N e velocidade de tração de 5mm/min. Amostras tipo “gravata” dos hidrogéis de 45mm de comprimento, 6mm de largura e 1,5mm de espessura foram tracionadas até uma distância de 15mm. As amostras foram mantidas em atmosfera com umidade relativa (RH) de 100% durante todo ensaio. O cálculo do módulo de elasticidade do material foi obtido a partir da curva tensão *versus* deformação. Para cada composição da membrana foram ensaiados três corpos de prova. Os resultados foram expressos com a média e o seus respectivos desvios padrão. A Figura 21 ilustra os corpos de prova, bem como a máquina Instron utilizada no ensaio.

4.5.3. Propriedades Mecânicas do Hidrogel PVA/Ch

Uma vez que as membranas de PVA/Ch foram projetadas para a absorção de fluidos fisiológicos, suas propriedades mecânicas serão importantes para orientação à maneira apropriada do manuseio do sistema polimérico.

Para analisar as propriedades mecânicas das membranas de PVA/Ch obtidas utilizou-se as técnicas de análise termomecânica (TMA) e resistência à tração. Para a análise TMA três pontos da membrana foram analisados quanto à deformação mecânica. Membranas de PVA/Ch com 20% (m/m), 30% (m/m) e 50% (m/m) de PVA foram submetidas às forças de 0,04N, 0,08N, 0,12N, 0,16N, 0,20N, 0,35N e 0,50N a uma temperatura constante de 37°C. A resposta elástica dos hidrogéis foi analisada de acordo com as curvas de deformação *versus* força aplicada. A análise TMA foi efetuada em um equipamento Metler TA 4000 (Figura 19). As curvas tensão *versus* deformação obtidas a partir da análise por TMA são mostradas na Figura 20.

Para resistência à tração, o módulo de elasticidade dos hidrogéis foi determinado utilizando-se uma máquina Instron 4464 equipada com célula de carga de 2,5N e velocidade de tração de 5mm/min. Amostras tipo “gravata” dos hidrogéis de 45mm de comprimento, 6mm de largura e 1,5mm de espessura foram tracionadas até uma distância de 15mm. As amostras foram mantidas em atmosfera com umidade relativa (RH) de 100% durante todo ensaio. O cálculo do módulo de elasticidade do material foi obtido a partir da curva tensão *versus* deformação. Para cada composição da membrana foram ensaiados três corpos de prova. Os resultados foram expressos com a média e o seus respectivos desvios padrão. A Figura 21 ilustra os corpos de prova, bem como a máquina Instron utilizada no ensaio.

4.5.3. Propriedades Mecânicas do Hidrogel PVA/Ch

Uma vez que as membranas de PVA/Ch foram projetadas para a absorção de fluidos fisiológicos, suas propriedades mecânicas serão importantes para orientação à maneira apropriada do manuseio do sistema polimérico.

Para analisar as propriedades mecânicas das membranas de PVA/Ch obtidas utilizou-se as técnicas de análise termomecânica (TMA) e resistência à tração. Para a análise TMA três pontos da membrana foram analisados quanto à deformação mecânica. Membranas de PVA/Ch com 20% (m/m), 30% (m/m) e 50% (m/m) de PVA foram submetidas às forças de 0,04N, 0,08N, 0,12N, 0,16N, 0,20N, 0,35N e 0,50N a uma temperatura constante de 37°C. A resposta elástica dos hidrogéis foi analisada de acordo com as curvas de deformação *versus* força aplicada. A análise TMA foi efetuada em um equipamento Metler TA 4000 (Figura 19). As curvas tensão *versus* deformação obtidas a partir da análise por TMA são mostradas na Figura 20.

Para resistência à tração, o módulo de elasticidade dos hidrogéis foi determinado utilizando-se uma máquina Instron 4464 equipada com célula de carga de 2,5N e velocidade de tração de 5mm/min. Amostras tipo “gravata” dos hidrogéis de 45mm de comprimento, 6mm de largura e 1,5mm de espessura foram tracionadas até uma distância de 15mm. As amostras foram mantidas em atmosfera com umidade relativa (RH) de 100% durante todo ensaio. O cálculo do módulo de elasticidade do material foi obtido a partir da curva tensão *versus* deformação. Para cada composição da membrana foram ensaiados três corpos de prova. Os resultados foram expressos com a média e o seus respectivos desvios padrão. A Figura 21 ilustra os corpos de prova, bem como a máquina Instron utilizada no ensaio.



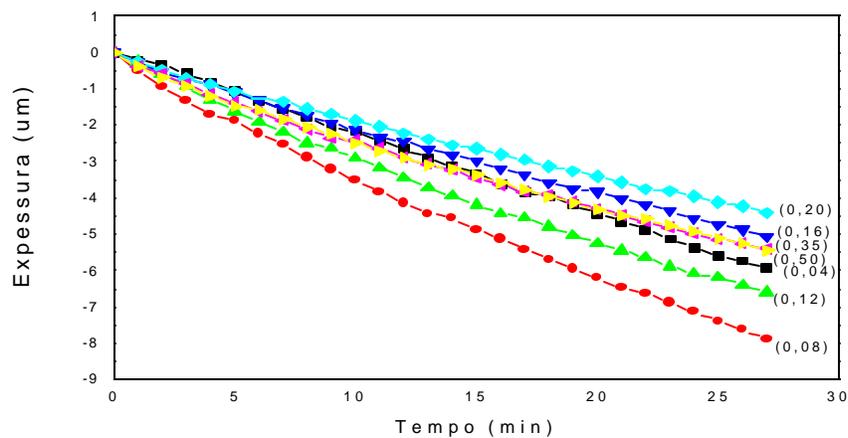
Figura 19. Equipamento Metler TA 4000 utilizado nas análises termomecânicas das blendas PVA/Ch.



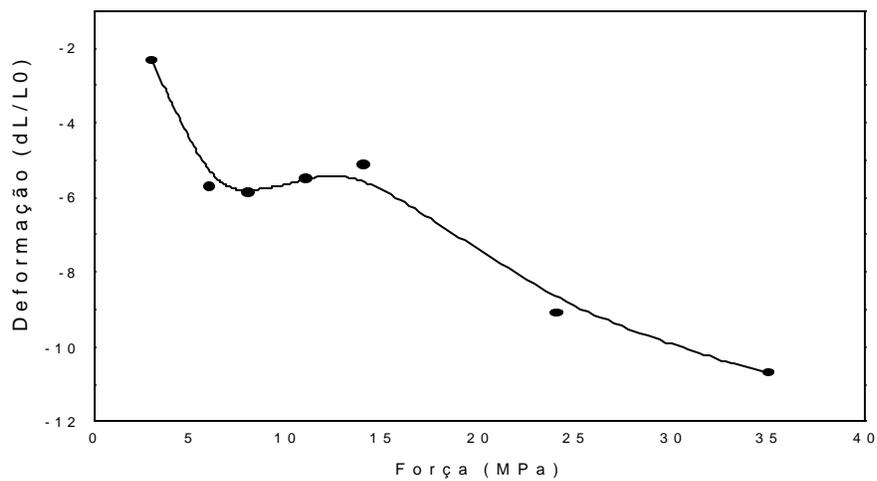
Figura 19. Equipamento Metler TA 4000 utilizado nas análises termomecânicas das blendas PVA/Ch.



Figura 19. Equipamento Metler TA 4000 utilizado nas análises termomecânicas das blendas PVA/Ch.

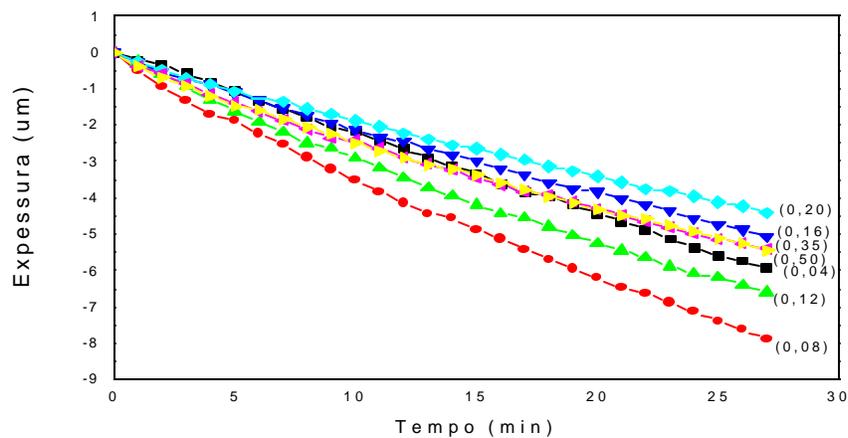


(A)

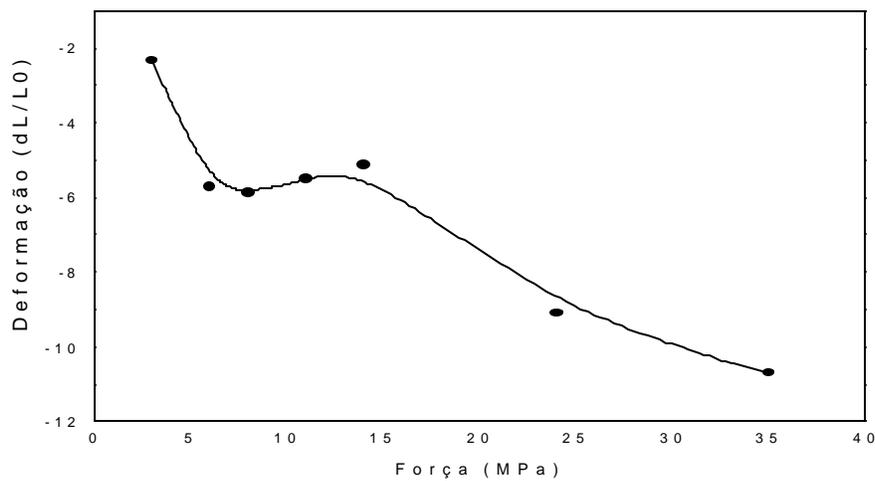


(B)

Figura 20. Curva força deformação *versus* tempo (A) e deformação *versus* força aplicada (B) para membranas de PVA/Ch a partir dos dados obtidos durante as análises da TMA.

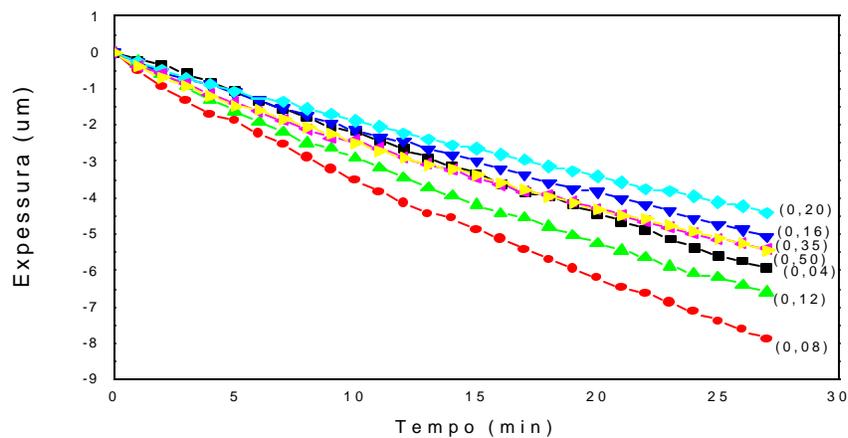


(A)

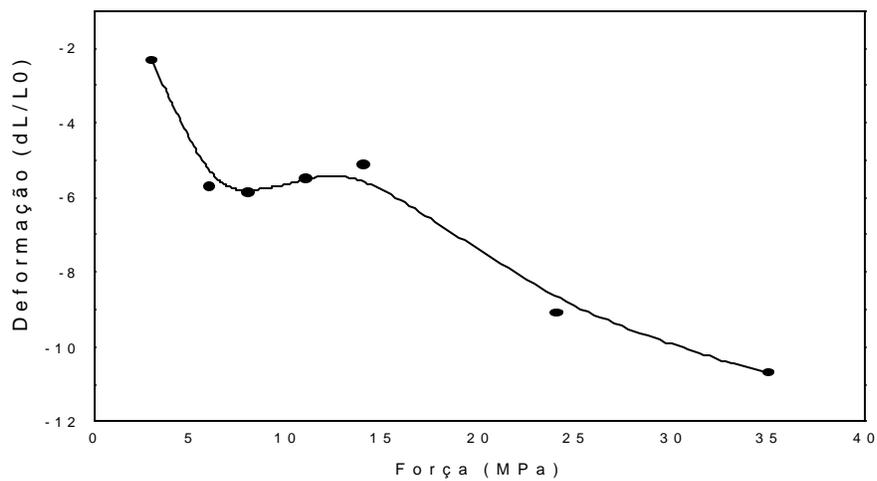


(B)

Figura 20. Curva força deformação *versus* tempo (A) e deformação *versus* força aplicada (B) para membranas de PVA/Ch a partir dos dados obtidos durante as análises da TMA.



(A)



(B)

Figura 20. Curva força deformação *versus* tempo (A) e deformação *versus* força aplicada (B) para membranas de PVA/Ch a partir dos dados obtidos durante as análises da TMA.

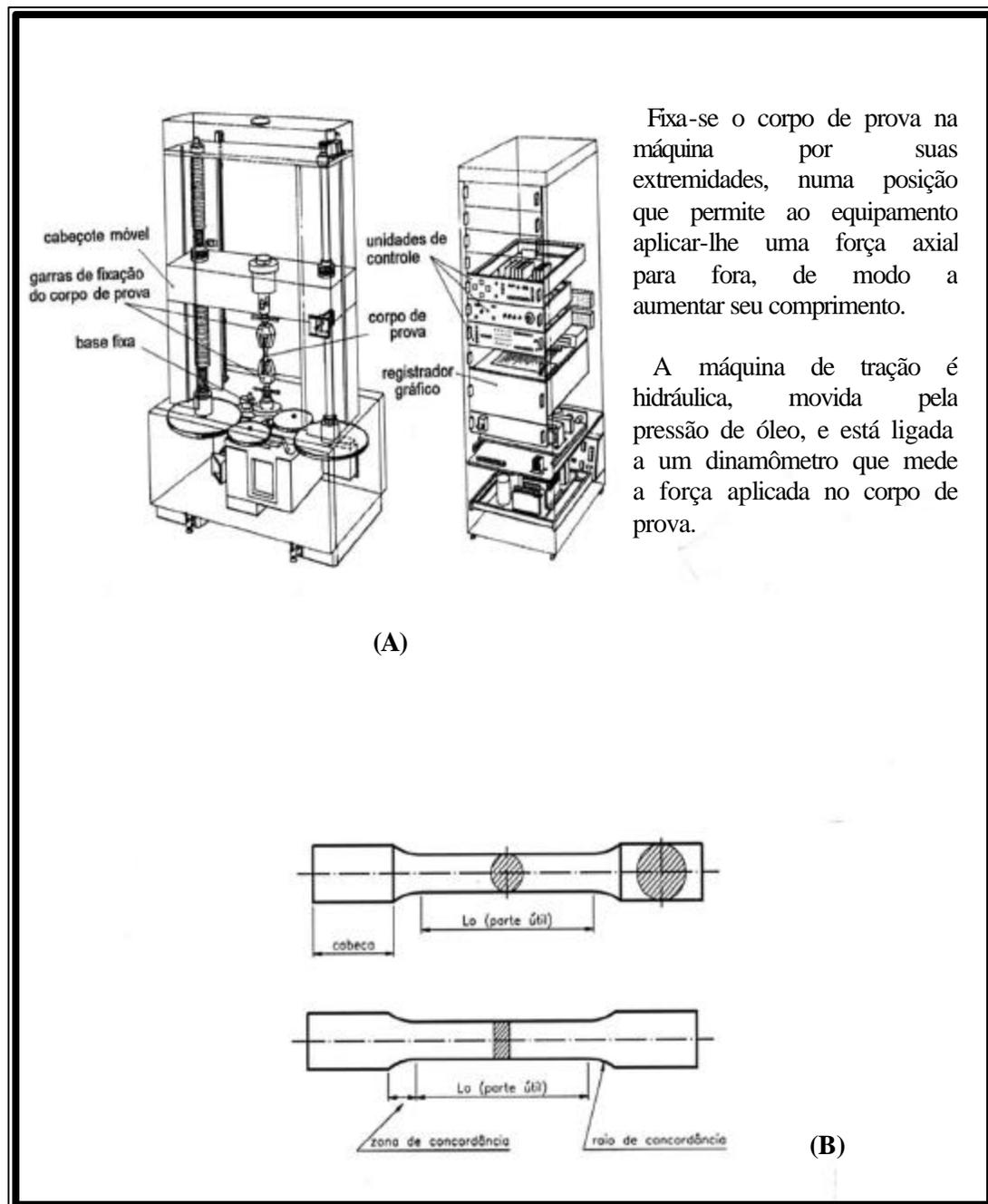


Figura 21. Ilustração da máquina Instron (A) e corpo de prova (B) para os ensaios de resistência à tração.

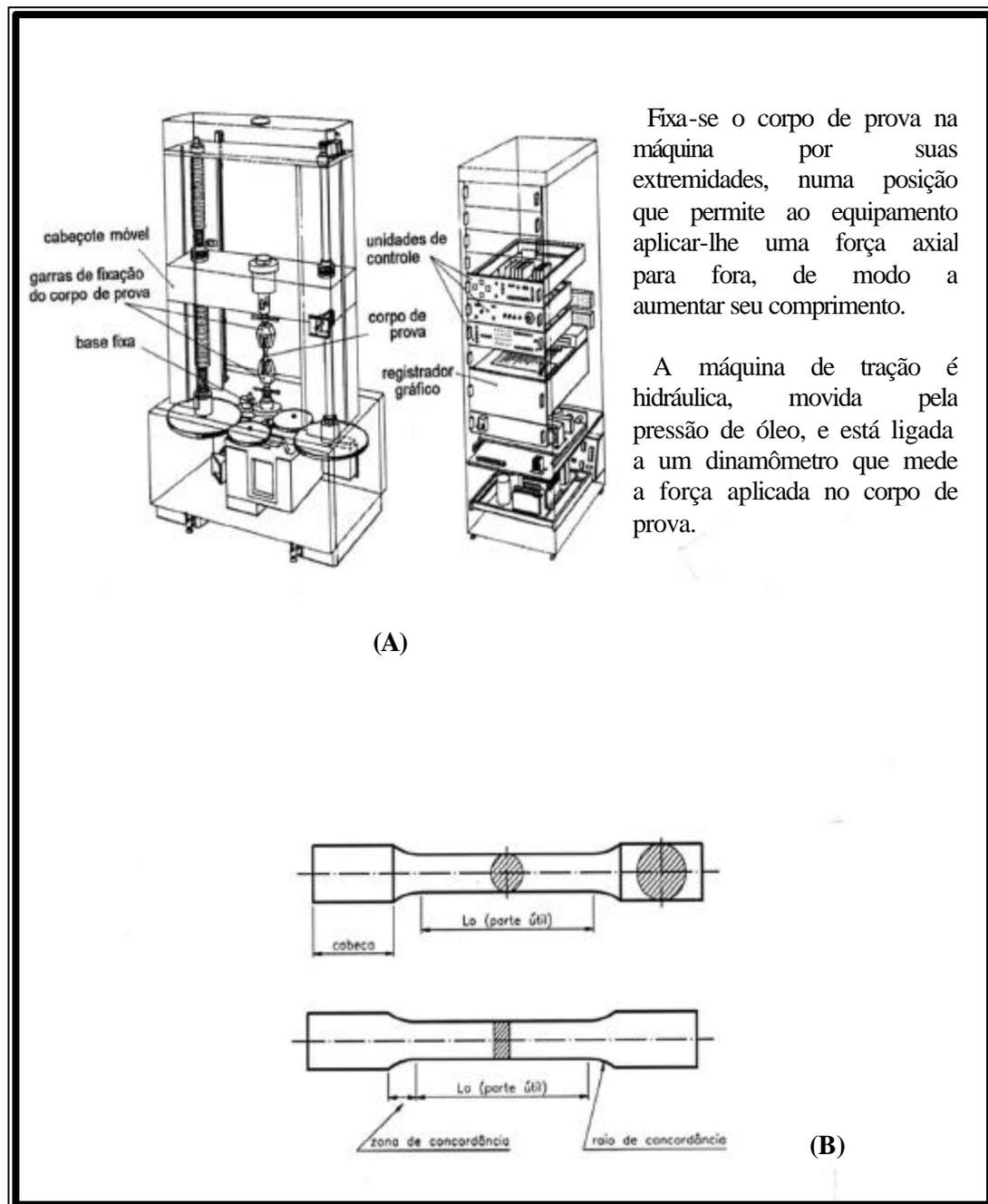


Figura 21. Ilustração da máquina Instron (A) e corpo de prova (B) para os ensaios de resistência à tração.

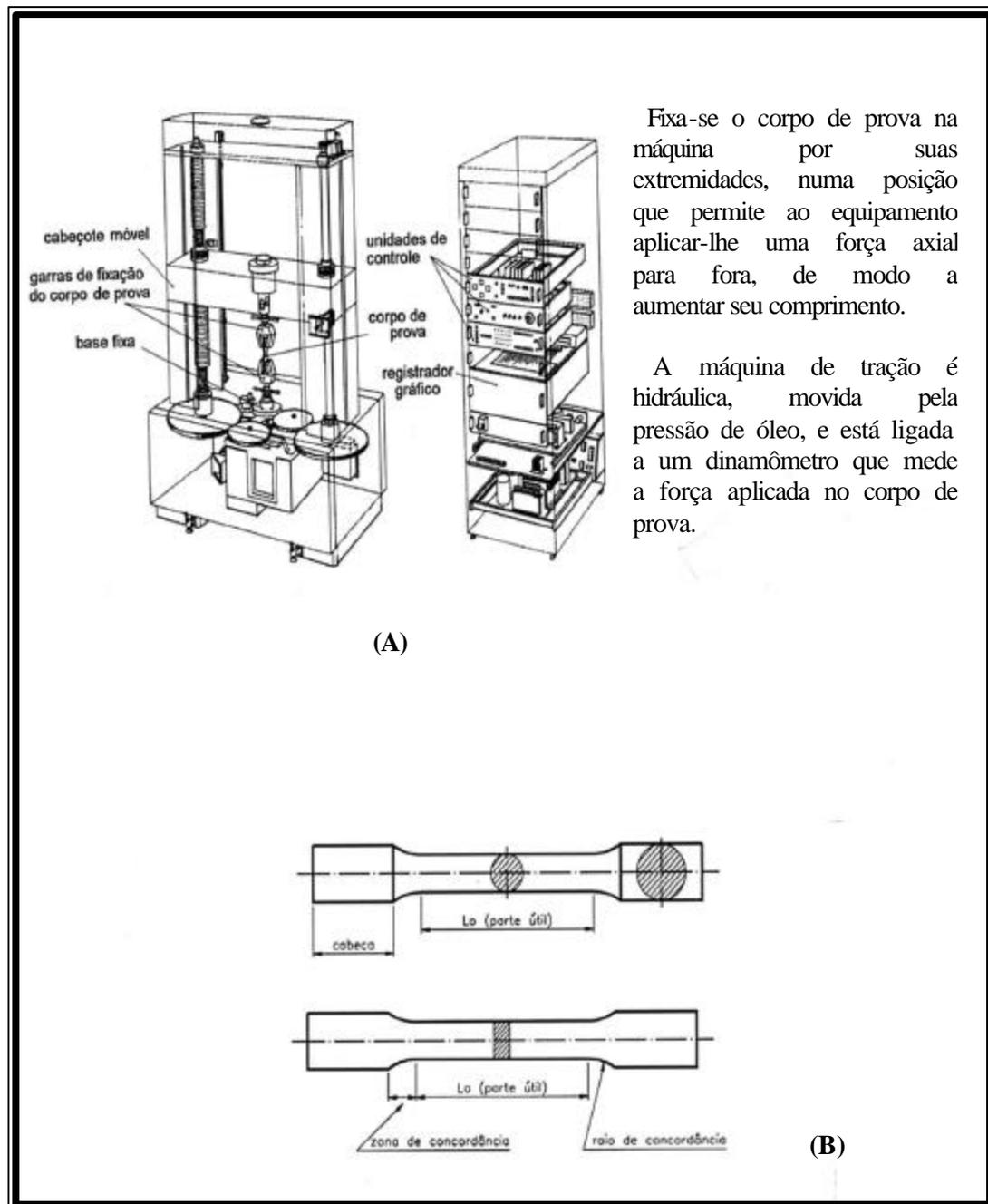


Figura 21. Ilustração da máquina Instron (A) e corpo de prova (B) para os ensaios de resistência à tração.

4.5.4. Ângulo de Contato

A molhabilidade das membranas de PVA/Ch foi avaliada através de medidas do ângulo de contato utilizando a técnica da projeção horizontal de uma microgota dos líquidos: água ($\gamma_L = 0,0778$ N/m), glicerina ($\gamma_L = 0,0634$ N/m) e etilenoglicol ($\gamma_L = 0,0477$ N/m). As membranas PVA/Ch, com diferentes percentuais de PVA, foram fixados no suporte do equipamento para medidas do ângulo de contato. Uma gota (10 μ L) do líquido para ensaio, foi colocada sobre a superfície polimérica com a ajuda de uma micropipeta. O ângulo de contato foi medido diretamente na gota projetada com o auxílio de um transferidor.

A avaliação da energia livre de superfície das membranas de PVA/Ch foi obtida utilizando-se a metodologia de Zisman ou seja, é construído o gráfico $\cos \theta$ versus γ_L e determina-se γ_c extrapolando-se para $\cos \theta = 1$. A Figura 22 ilustra a molhabilidade de uma superfície e sua relação com o ângulo de contato.

4.5.5. Espectroscopia no Infravermelho

As blendas de PVA/Ch foram caracterizadas com relação à formação de complexos macromoleculares por espectroscopia no infravermelho com transformadas de Fourier (FTIR) utilizando um espectrofotômetro Perkin-Elmer 1730. Foi utilizado um acessório de reflexão total atenuada (ATR) com cristal de KRS 5 (TaI/TaBr) e ângulo de incidência de 45°, sendo feito o acúmulo de 60 varreduras. A Figura 23 ilustra o equipamento para a caracterização da membrana por ATIR/FTIR.

4.5.4. Ângulo de Contato

A molhabilidade das membranas de PVA/Ch foi avaliada através de medidas do ângulo de contato utilizando a técnica da projeção horizontal de uma microgota dos líquidos: água ($\gamma_L = 0,0778$ N/m), glicerina ($\gamma_L = 0,0634$ N/m) e etilenoglicol ($\gamma_L = 0,0477$ N/m). As membranas PVA/Ch, com diferentes percentuais de PVA, foram fixados no suporte do equipamento para medidas do ângulo de contato. Uma gota (10 μ L) do líquido para ensaio, foi colocada sobre a superfície polimérica com a ajuda de uma micropipeta. O ângulo de contato foi medido diretamente na gota projetada com o auxílio de um transferidor.

A avaliação da energia livre de superfície das membranas de PVA/Ch foi obtida utilizando-se a metodologia de Zisman ou seja, é construído o gráfico $\cos \theta$ versus γ_L e determina-se γ_c extrapolando-se para $\cos \theta = 1$. A Figura 22 ilustra a molhabilidade de uma superfície e sua relação com o ângulo de contato.

4.5.5. Espectroscopia no Infravermelho

As blendas de PVA/Ch foram caracterizadas com relação à formação de complexos macromoleculares por espectroscopia no infravermelho com transformadas de Fourier (FTIR) utilizando um espectrofotômetro Perkin-Elmer 1730. Foi utilizado um acessório de reflexão total atenuada (ATR) com cristal de KRS 5 (TaI/TaBr) e ângulo de incidência de 45°, sendo feito o acúmulo de 60 varreduras. A Figura 23 ilustra o equipamento para a caracterização da membrana por ATIR/FTIR.

4.5.4. Ângulo de Contato

A molhabilidade das membranas de PVA/Ch foi avaliada através de medidas do ângulo de contato utilizando a técnica da projeção horizontal de uma microgota dos líquidos: água ($\gamma_L = 0,0778$ N/m), glicerina ($\gamma_L = 0,0634$ N/m) e etilenoglicol ($\gamma_L = 0,0477$ N/m). As membranas PVA/Ch, com diferentes percentuais de PVA, foram fixados no suporte do equipamento para medidas do ângulo de contato. Uma gota (10 μ L) do líquido para ensaio, foi colocada sobre a superfície polimérica com a ajuda de uma micropipeta. O ângulo de contato foi medido diretamente na gota projetada com o auxílio de um transferidor.

A avaliação da energia livre de superfície das membranas de PVA/Ch foi obtida utilizando-se a metodologia de Zisman ou seja, é construído o gráfico $\cos \theta$ versus γ_L e determina-se γ_c extrapolando-se para $\cos \theta = 1$. A Figura 22 ilustra a molhabilidade de uma superfície e sua relação com o ângulo de contato.

4.5.5. Espectroscopia no Infravermelho

As blendas de PVA/Ch foram caracterizadas com relação à formação de complexos macromoleculares por espectroscopia no infravermelho com transformadas de Fourier (FTIR) utilizando um espectrofotômetro Perkin-Elmer 1730. Foi utilizado um acessório de reflexão total atenuada (ATR) com cristal de KRS 5 (TaI/TaBr) e ângulo de incidência de 45°, sendo feito o acúmulo de 60 varreduras. A Figura 23 ilustra o equipamento para a caracterização da membrana por ATIR/FTIR.

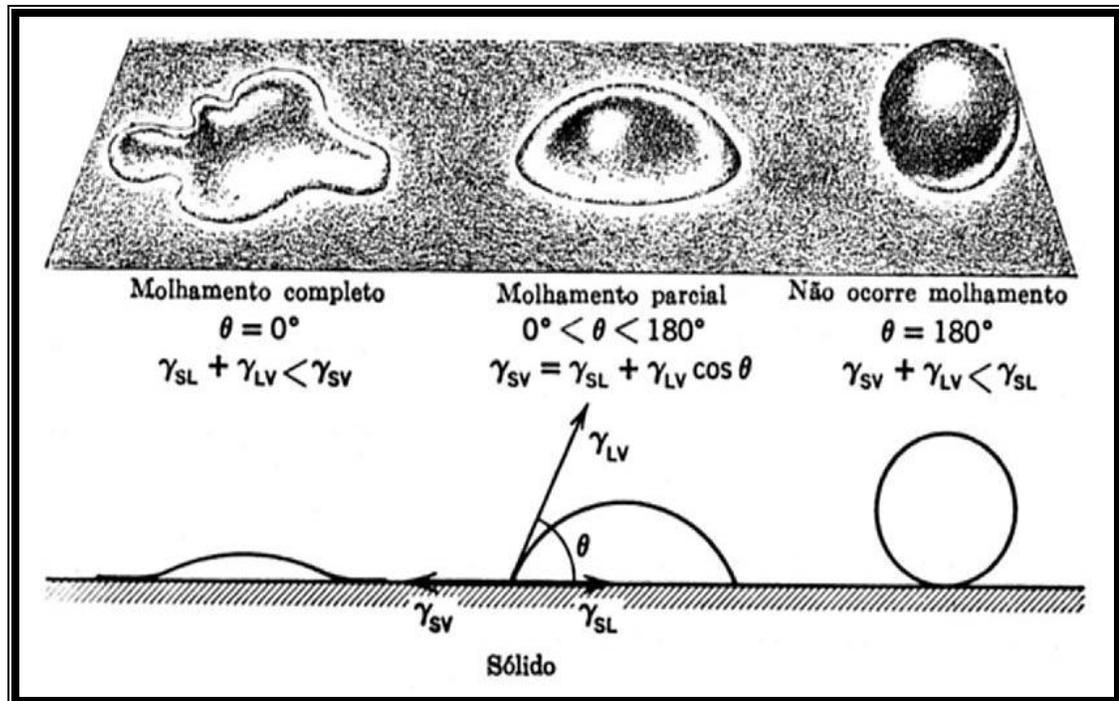


Figura 22. Molhabilidade de uma superfície pela água e medida do ângulo de contato.

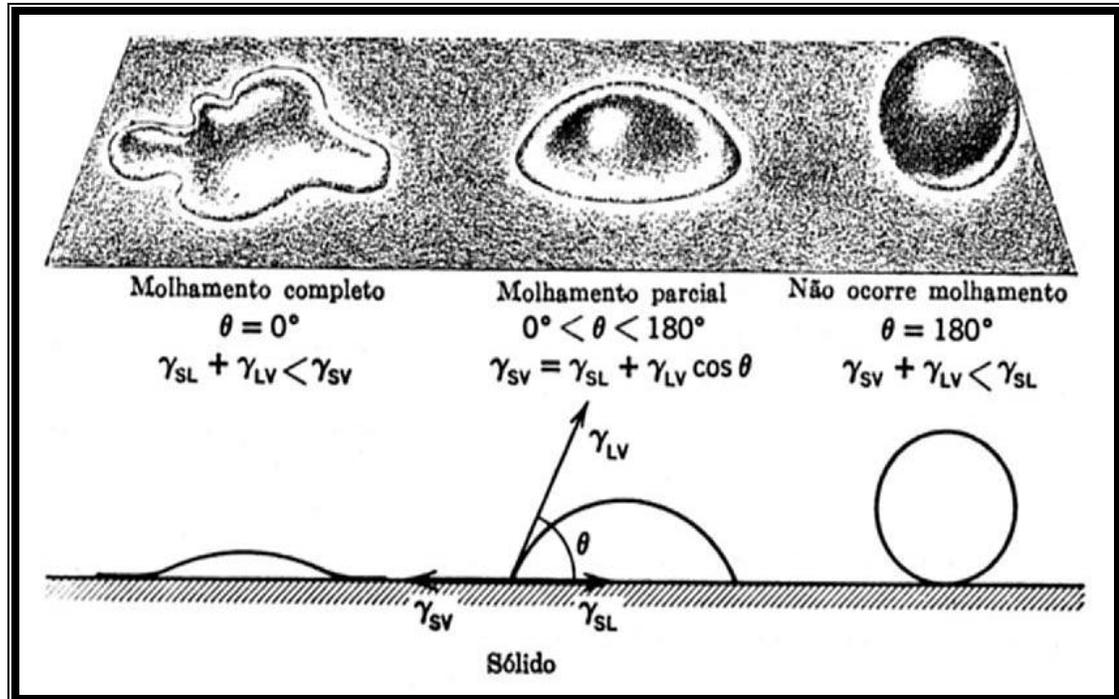


Figura 22. Molhabilidade de uma superfície pela água e medida do ângulo de contato.

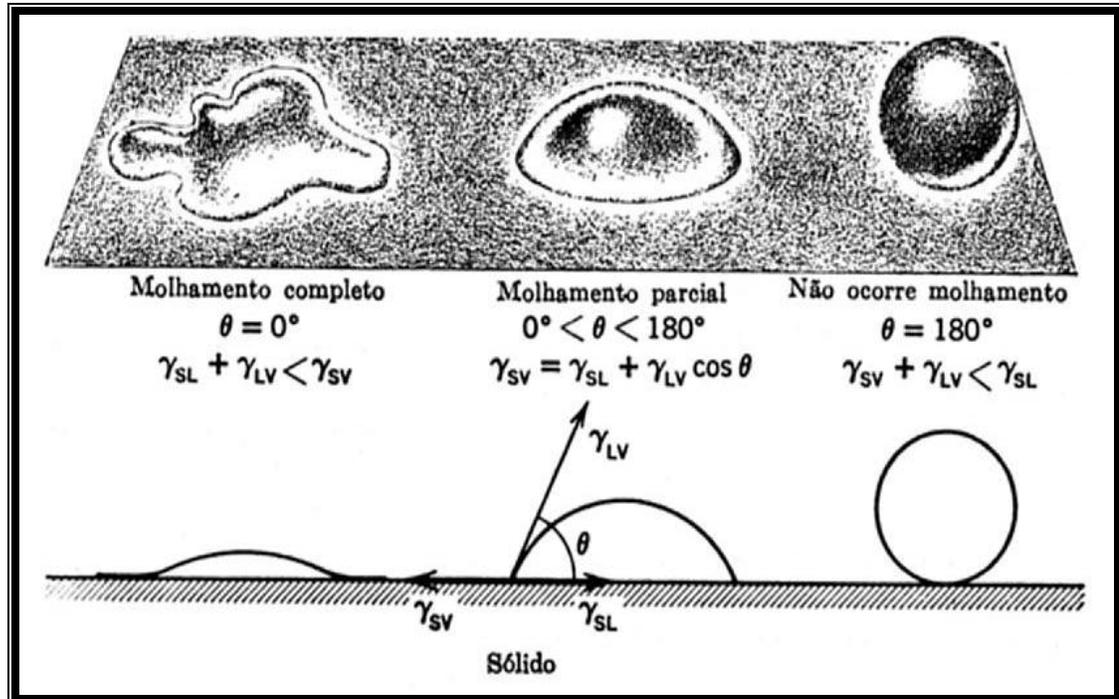


Figura 22. Molhabilidade de uma superfície pela água e medida do ângulo de contato.

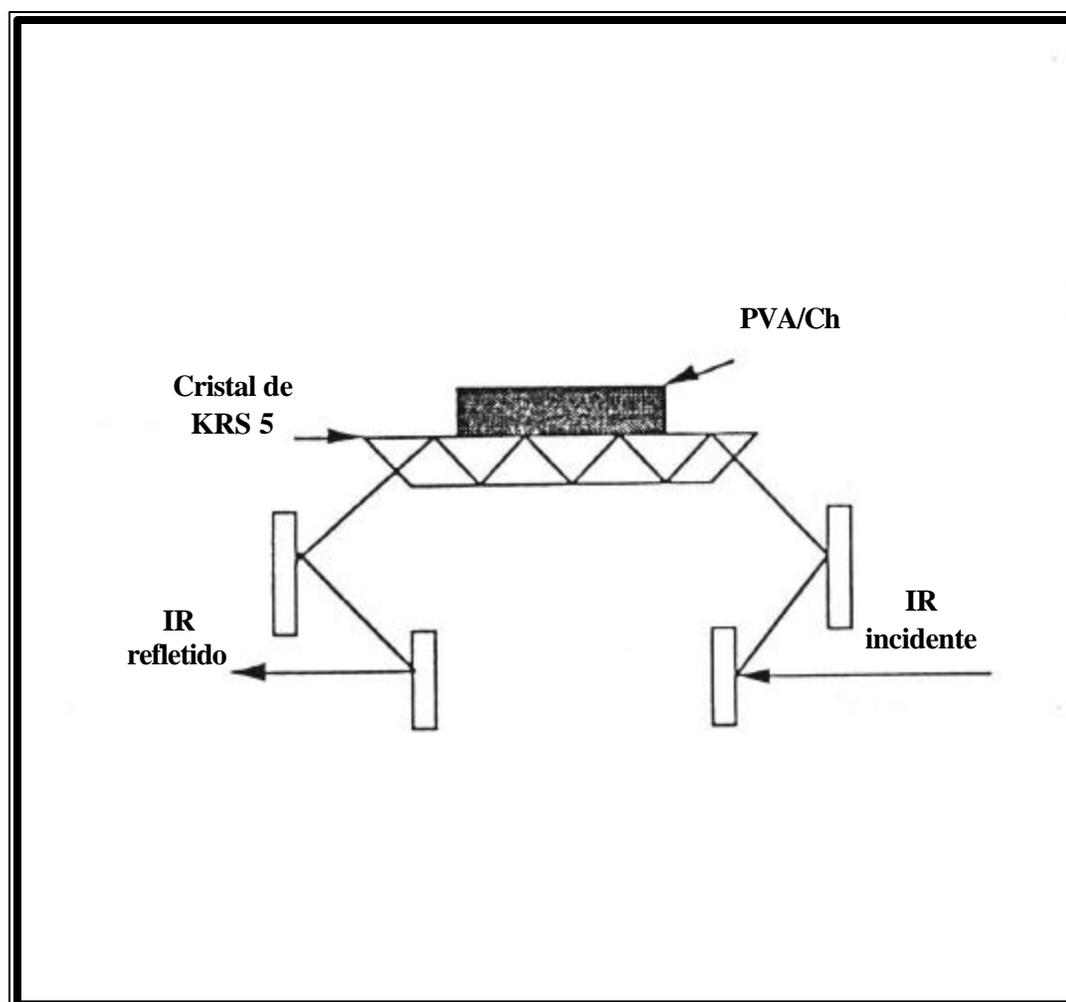


Figura 23. Ilustração interna do ATR/FTIR.

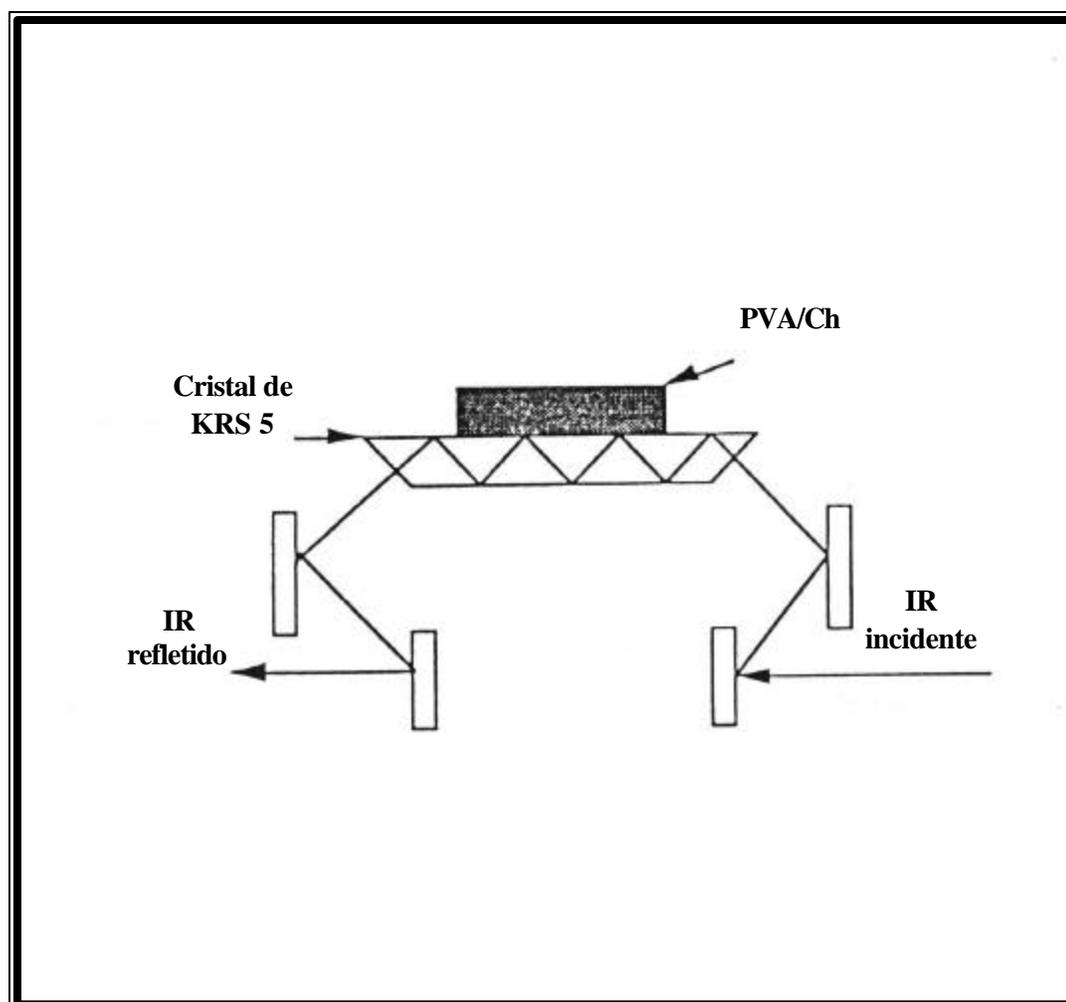


Figura 23. Ilustração interna do ATR/FTIR.

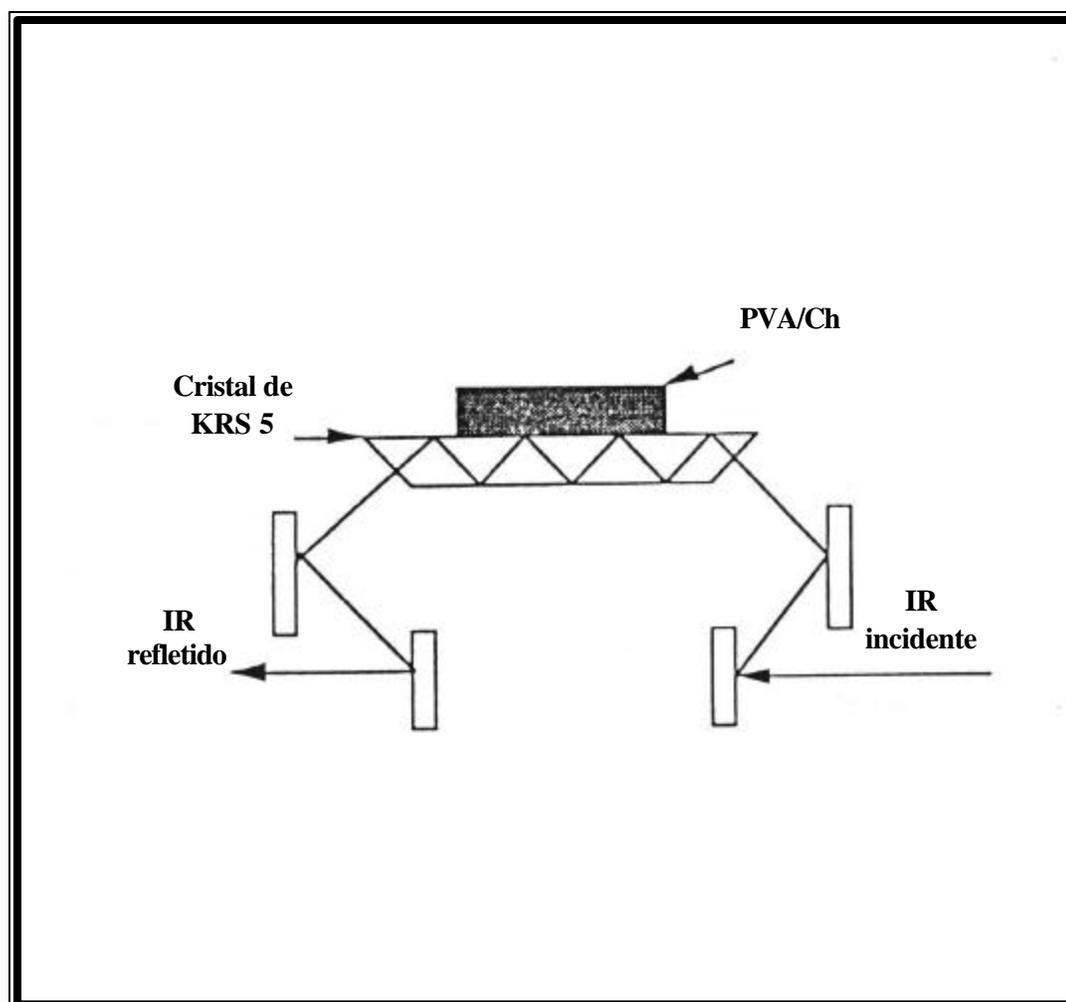


Figura 23. Ilustração interna do ATR/FTIR.

4.6. Caracterização Bioquímica

4.6.1. Adsorção Protéica

Após determinação dos parâmetros físico-químicos das membranas tais como intumescimento, coeficiente de difusão, tipo de transporte e ângulo de contato; avaliou-se as propriedades biocompatíveis das membranas por ensaios *in vitro*. Os ensaios propostos para a avaliação da biocompatibilidade das membranas de PVA/Ch são o processo de adsorção protéica, e a citotoxicidade.

4.6.1.1. Marcação de Proteínas com ^{125}I

As proteínas albumina de soro humano (HSA), e fibrinogênio (HFb) foram marcadas com ^{125}I segundo o método de Huter-Greenwood modificado por Biscayart⁴⁷⁻⁴⁸. Empregaram-se 0,5 – 0,7 mCi (18,5 – 25,9 MBq) de radioisótopo, 5 μg de proteína em 30 μL de tampão fosfato (PBS) 0,05M, pH 7,4. A reação procedeu-se à temperatura ambiente por 5 minutos, adicionando-se então 5 μg de metabissulfito de sódio em 5 μL do mesmo tampão fosfato 0,05 M. A purificação da proteína marcada foi feita por filtração em gel Sephadex G-100 para o BSA e G-250 para o fibrinogênio e a γ -globulina, segundo trabalho de Bartolini⁴⁹ para um cálculo preciso dos coeficientes de distribuição dos picos radioativos (K_D). O uso deste parâmetro (que está relacionado com o raio de Stokes) no processo de purificação pode comprovar a pureza e identidade do material.

4.6.1.2. Adsorção de proteínas

O estudo de adsorção das proteínas marcadas foi efetuado em celas cilíndricas de poli(tetrafluoretileno) (PTFE). Estas celas contendo amostras de 0,6 cm de diâmetro foram preenchidas com PBS (0,100 M de NaCl; 0,00866 M KHPO_4 ; pH7,4) para deslocamento do ar e equilibradas termicamente por 30 minutos.

4.6. Caracterização Bioquímica

4.6.1. Adsorção Protéica

Após determinação dos parâmetros físico-químicos das membranas tais como intumescimento, coeficiente de difusão, tipo de transporte e ângulo de contato; avaliou-se as propriedades biocompatíveis das membranas por ensaios *in vitro*. Os ensaios propostos para a avaliação da biocompatibilidade das membranas de PVA/Ch são o processo de adsorção protéica, e a citotoxicidade.

4.6.1.1. Marcação de Proteínas com ^{125}I

As proteínas albumina de soro humano (HSA), e fibrinogênio (HFb) foram marcadas com ^{125}I segundo o método de Huter-Greenwood modificado por Biscayart⁴⁷⁻⁴⁸. Empregaram-se 0,5 – 0,7 mCi (18,5 – 25,9 MBq) de radioisótopo, 5 μg de proteína em 30 μL de tampão fosfato (PBS) 0,05M, pH 7,4. A reação procedeu-se à temperatura ambiente por 5 minutos, adicionando-se então 5 μg de metabissulfito de sódio em 5 μL do mesmo tampão fosfato 0,05 M. A purificação da proteína marcada foi feita por filtração em gel Sephadex G-100 para o BSA e G-250 para o fibrinogênio e a γ -globulina, segundo trabalho de Bartolini⁴⁹ para um cálculo preciso dos coeficientes de distribuição dos picos radioativos (K_D). O uso deste parâmetro (que está relacionado com o raio de Stokes) no processo de purificação pode comprovar a pureza e identidade do material.

4.6.1.2. Adsorção de proteínas

O estudo de adsorção das proteínas marcadas foi efetuado em celas cilíndricas de poli(tetrafluoretileno) (PTFE). Estas celas contendo amostras de 0,6 cm de diâmetro foram preenchidas com PBS (0,100 M de NaCl; 0,00866 M KHPO_4 ; pH7,4) para deslocamento do ar e equilibradas termicamente por 30 minutos.

4.6. Caracterização Bioquímica

4.6.1. Adsorção Protéica

Após determinação dos parâmetros físico-químicos das membranas tais como intumescimento, coeficiente de difusão, tipo de transporte e ângulo de contato; avaliou-se as propriedades biocompatíveis das membranas por ensaios *in vitro*. Os ensaios propostos para a avaliação da biocompatibilidade das membranas de PVA/Ch são o processo de adsorção protéica, e a citotoxicidade.

4.6.1.1. Marcação de Proteínas com ^{125}I

As proteínas albumina de soro humano (HSA), e fibrinogênio (HFb) foram marcadas com ^{125}I segundo o método de Huter-Greenwood modificado por Biscayart⁴⁷⁻⁴⁸. Empregaram-se 0,5 – 0,7 mCi (18,5 – 25,9 MBq) de radioisótopo, 5 μg de proteína em 30 μL de tampão fosfato (PBS) 0,05M, pH 7,4. A reação procedeu-se à temperatura ambiente por 5 minutos, adicionando-se então 5 μg de metabissulfito de sódio em 5 μL do mesmo tampão fosfato 0,05 M. A purificação da proteína marcada foi feita por filtração em gel Sephadex G-100 para o BSA e G-250 para o fibrinogênio e a γ -globulina, segundo trabalho de Bartolini⁴⁹ para um cálculo preciso dos coeficientes de distribuição dos picos radioativos (K_D). O uso deste parâmetro (que está relacionado com o raio de Stokes) no processo de purificação pode comprovar a pureza e identidade do material.

4.6.1.2. Adsorção de proteínas

O estudo de adsorção das proteínas marcadas foi efetuado em celas cilíndricas de poli(tetrafluoretileno) (PTFE). Estas celas contendo amostras de 0,6 cm de diâmetro foram preenchidas com PBS (0,100 M de NaCl; 0,00866 M KHPO_4 ; pH7,4) para deslocamento do ar e equilibradas termicamente por 30 minutos.

Posteriormente injetou-se nas celas, 4 mL de uma solução em PBS da proteína marcada (200.000 cpm/mL) de maneira a se desprezar virtualmente todo o PBS inicial da cela.

Após um período de incubação de 2 horas a 37°C. a radioatividade adsorvida nos filmes foi avaliada em um contador Beckman para determinação da concentração das proteínas adsorvidas em função da composição das membranas de PVA/Ch. A Figura 24 mostra a cela de poli(tetrafluoretileno) (PTFE, Teflon®) montada para o ensaio de adsorção.

4.6.2. Liberação de Fármaco

A liberação do nitrofural (nitrofurazona) foi analisada espectrofotometricamente a 374 nm em um espectrofotômetro UV/VIS (Varian 364) de acordo com uma metodologia adaptada da farmacopéia americana (USP). Assim, foi adicionado a um béquer, 400 mL de solução PBS pH 7,4. A membrana de PVA/Ch envolta por uma tela metálica foi fixada no béquer sendo mantidos constantes a temperatura (25°C e 37°C) e agitação (200 rpm).

Alíquotas de 5 mL de solução foram retiradas em diversos intervalos de tempo. O volume do sistema foi mantido constante com reposição da solução de PBS para manutenção do equilíbrio. A concentração de nitrofurazona foi avaliada após aplicação do método dos mínimos quadrados.

A figura 53 ilustra a curva de calibração utilizada para obter os valores da liberação do fármaco.

Posteriormente injetou-se nas celas, 4 mL de uma solução em PBS da proteína marcada (200.000 cpm/mL) de maneira a se desprezar virtualmente todo o PBS inicial da cela.

Após um período de incubação de 2 horas a 37°C. a radioatividade adsorvida nos filmes foi avaliada em um contador Beckman para determinação da concentração das proteínas adsorvidas em função da composição das membranas de PVA/Ch. A Figura 24 mostra a cela de poli(tetrafluoretileno) (PTFE, Teflon®) montada para o ensaio de adsorção.

4.6.2. Liberação de Fármaco

A liberação do nitrofural (nitrofurazona) foi analisada espectrofotometricamente a 374 nm em um espectrofotômetro UV/VIS (Varian 364) de acordo com uma metodologia adaptada da farmacopéia americana (USP). Assim, foi adicionado a um béquer, 400 mL de solução PBS pH 7,4. A membrana de PVA/Ch envolta por uma tela metálica foi fixada no béquer sendo mantidos constantes a temperatura (25°C e 37°C) e agitação (200 rpm).

Alíquotas de 5 mL de solução foram retiradas em diversos intervalos de tempo. O volume do sistema foi mantido constante com reposição da solução de PBS para manutenção do equilíbrio. A concentração de nitrofurazona foi avaliada após aplicação do método dos mínimos quadrados.

A figura 53 ilustra a curva de calibração utilizada para obter os valores da liberação do fármaco.

Posteriormente injetou-se nas celas, 4 mL de uma solução em PBS da proteína marcada (200.000 cpm/mL) de maneira a se desprezar virtualmente todo o PBS inicial da cela.

Após um período de incubação de 2 horas a 37°C. a radioatividade adsorvida nos filmes foi avaliada em um contador Beckman para determinação da concentração das proteínas adsorvidas em função da composição das membranas de PVA/Ch. A Figura 24 mostra a cela de poli(tetrafluoretileno) (PTFE, Teflon®) montada para o ensaio de adsorção.

4.6.2. Liberação de Fármaco

A liberação do nitrofural (nitrofurazona) foi analisada espectrofotometricamente a 374 nm em um espectrofotômetro UV/VIS (Varian 364) de acordo com uma metodologia adaptada da farmacopéia americana (USP). Assim, foi adicionado a um béquer, 400 mL de solução PBS pH 7,4. A membrana de PVA/Ch envolta por uma tela metálica foi fixada no béquer sendo mantidos constantes a temperatura (25°C e 37°C) e agitação (200 rpm).

Alíquotas de 5 mL de solução foram retiradas em diversos intervalos de tempo. O volume do sistema foi mantido constante com reposição da solução de PBS para manutenção do equilíbrio. A concentração de nitrofurazona foi avaliada após aplicação do método dos mínimos quadrados.

A figura 53 ilustra a curva de calibração utilizada para obter os valores da liberação do fármaco.

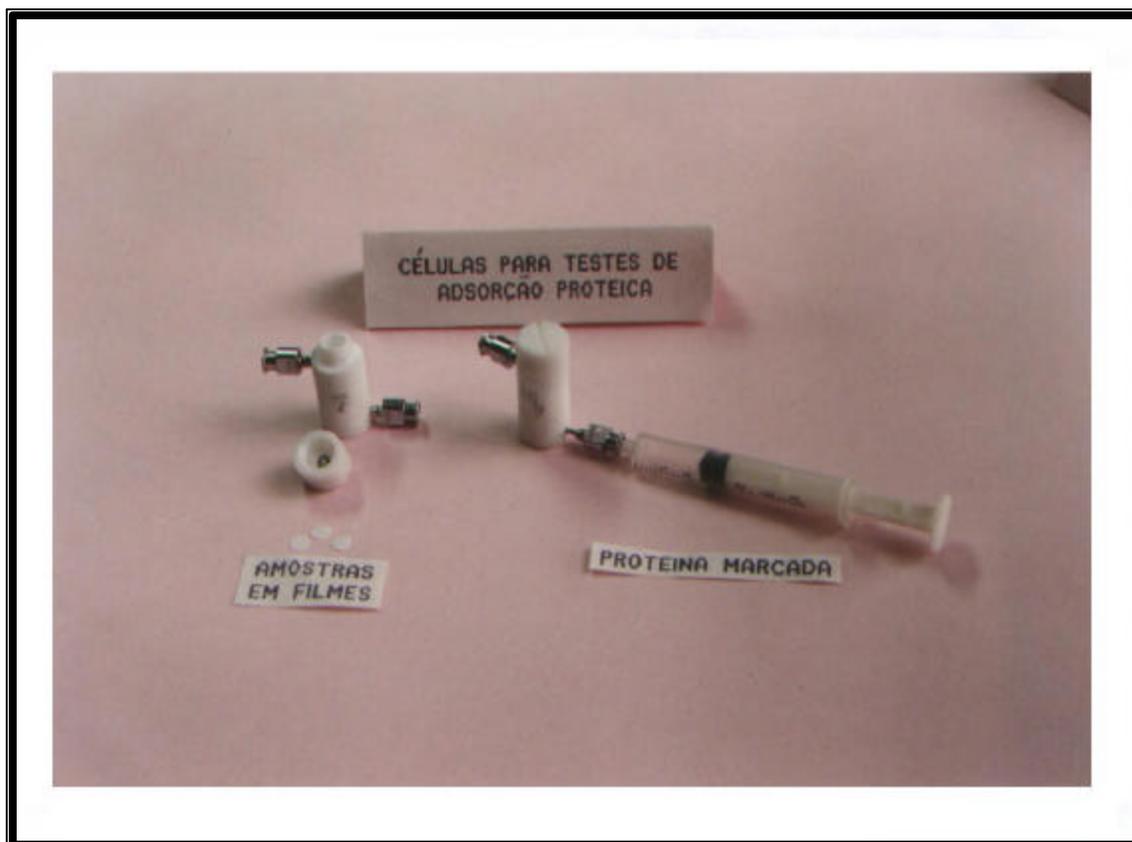


Figura 24. Cella de PTFE utilizado no ensaio de adsorção protéica.

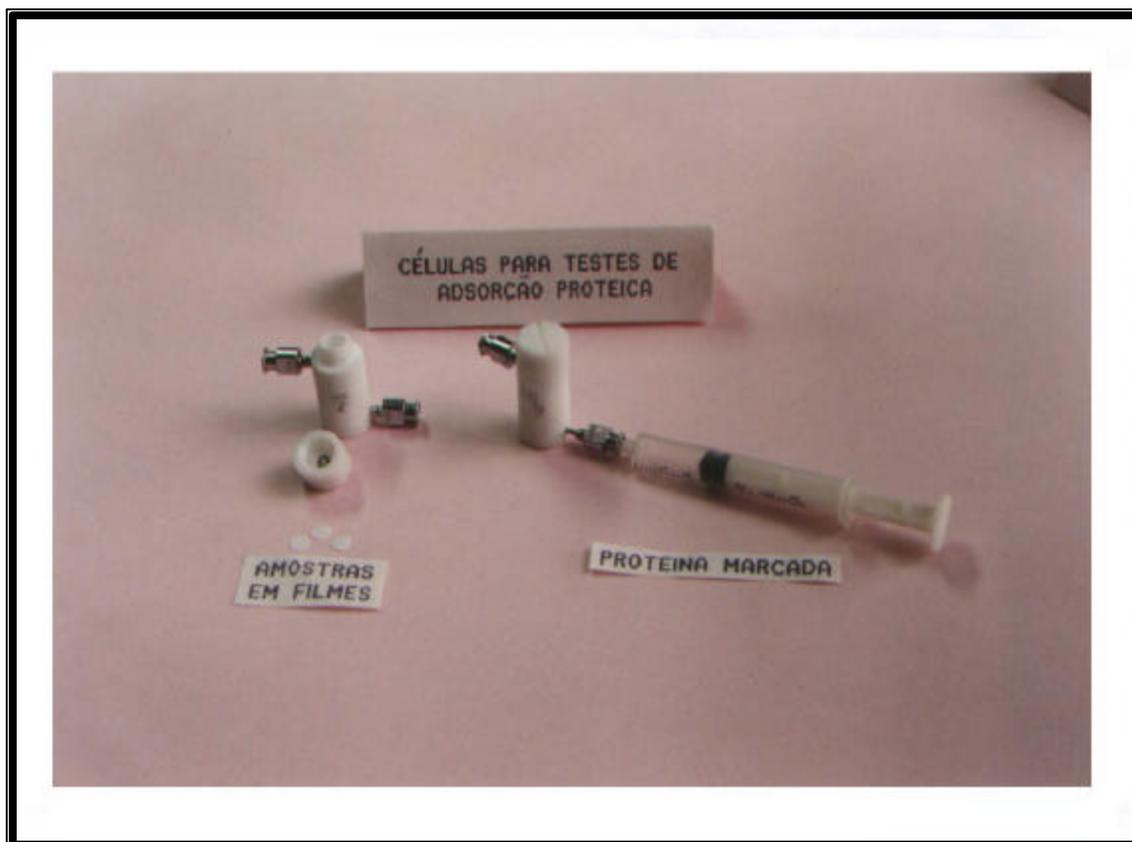


Figura 24. Cella de PTFE utilizado no ensaio de adsorção protéica.

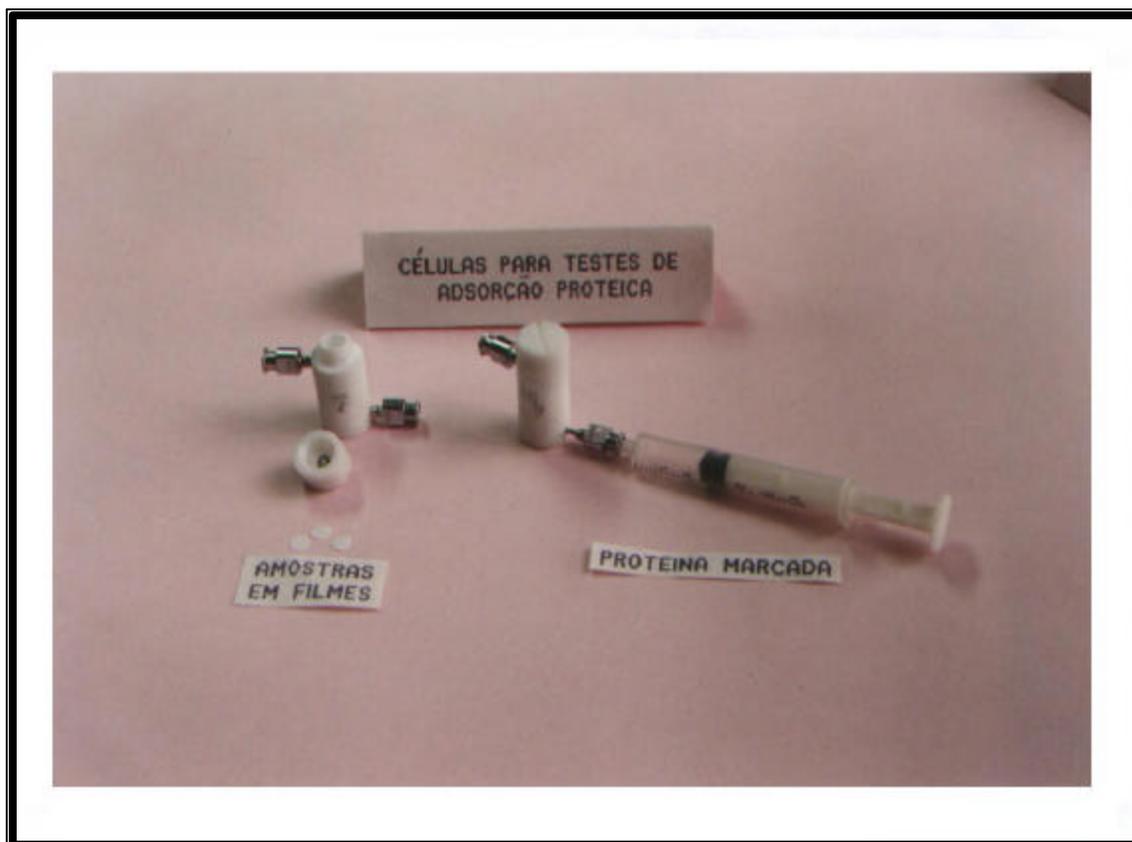


Figura 24. Cella de PTFE utilizado no ensaio de adsorção protéica.

4.6.3. Ensaio de Citotoxicidade

Tendo em vista a importância de verificar-se a inocuidade das membranas de PVA/Ch obtidas pela técnica de separação de fase induzida pelo pH, foram efetuados ensaios de citotoxicidade. O ensaio de citotoxicidade define o potencial de degeneração ou morte celular pelo material constituinte das membranas de PVA/Ch. Assim, um resultado positivo no ensaio de citotoxicidade descaracteriza a condição de inocuidade das membranas, sendo possível causar um processo de irritabilidade do tecido biológico seguido de degeneração celular.

O estudo da citotoxicidade foi efetuado em colaboração com o laboratório de biologia molecular do Instituto de Pesquisa e Nucleares – IPEN/USP tendo sido selecionado o método de inibição da formação de colônia devido à sua sensibilidade⁵⁰.

Os ensaios *in vitro* são habitualmente efetuados como testes de triagem no início da avaliação de biocompatibilidade de materiais. A ISO 10.993-5 (1992) refere-se ao teste de citotoxicidade como um teste “*in vitro*” de aplicabilidade geral, usado largamente com o objetivo de sugerir, a partir de seus resultados, um plano de ensaios aplicáveis ao material.

Uma das vantagens deste teste é sua alta sensibilidade, e os resultados obtidos tanto pela inibição do crescimento celular, formação de colônias, morte celular e outros, indicam que este tipo de avaliação fornece informação integrada da ação dos componentes do material no meio biológico.

Para a preparação dos extratos das amostras, utilizou-se a proporção de 6 cm² de área superficial das membranas de PVA/Ch para cada mL do meio de cultura RPMI-SFB (RPMI 1640 com 10% de SFB e 1% de solução de penicilina e estreptomicina) em frascos de vidro com tampa rosqueada e incubados a 37°C por 24 horas.

Após este período foram feitas diluições seriadas de 50; 25; 12,5 e 6,25% dos extratos das membranas de PVA/Ch. Os controles negativos, extrato de polietileno de alta densidade (HDPE), e positivo, solução de fenol 0,02%, foram igualmente diluídos.

4.6.3. Ensaio de Citotoxicidade

Tendo em vista a importância de verificar-se a inocuidade das membranas de PVA/Ch obtidas pela técnica de separação de fase induzida pelo pH, foram efetuados ensaios de citotoxicidade. O ensaio de citotoxicidade define o potencial de degeneração ou morte celular pelo material constituinte das membranas de PVA/Ch. Assim, um resultado positivo no ensaio de citotoxicidade descaracteriza a condição de inocuidade das membranas, sendo possível causar um processo de irritabilidade do tecido biológico seguido de degeneração celular.

O estudo da citotoxicidade foi efetuado em colaboração com o laboratório de biologia molecular do Instituto de Pesquisa e Nucleares – IPEN/USP tendo sido selecionado o método de inibição da formação de colônia devido à sua sensibilidade⁵⁰.

Os ensaios *in vitro* são habitualmente efetuados como testes de triagem no início da avaliação de biocompatibilidade de materiais. A ISO 10.993-5 (1992) refere-se ao teste de citotoxicidade como um teste “*in vitro*” de aplicabilidade geral, usado largamente com o objetivo de sugerir, a partir de seus resultados, um plano de ensaios aplicáveis ao material.

Uma das vantagens deste teste é sua alta sensibilidade, e os resultados obtidos tanto pela inibição do crescimento celular, formação de colônias, morte celular e outros, indicam que este tipo de avaliação fornece informação integrada da ação dos componentes do material no meio biológico.

Para a preparação dos extratos das amostras, utilizou-se a proporção de 6 cm² de área superficial das membranas de PVA/Ch para cada mL do meio de cultura RPMI-SFB (RPMI 1640 com 10% de SFB e 1% de solução de penicilina e estreptomicina) em frascos de vidro com tampa rosqueada e incubados a 37°C por 24 horas.

Após este período foram feitas diluições seriadas de 50; 25; 12,5 e 6,25% dos extratos das membranas de PVA/Ch. Os controles negativos, extrato de polietileno de alta densidade (HDPE), e positivo, solução de fenol 0,02%, foram igualmente diluídos.

4.6.3. Ensaio de Citotoxicidade

Tendo em vista a importância de verificar-se a inocuidade das membranas de PVA/Ch obtidas pela técnica de separação de fase induzida pelo pH, foram efetuados ensaios de citotoxicidade. O ensaio de citotoxicidade define o potencial de degeneração ou morte celular pelo material constituinte das membranas de PVA/Ch. Assim, um resultado positivo no ensaio de citotoxicidade descaracteriza a condição de inocuidade das membranas, sendo possível causar um processo de irritabilidade do tecido biológico seguido de degeneração celular.

O estudo da citotoxicidade foi efetuado em colaboração com o laboratório de biologia molecular do Instituto de Pesquisa e Nucleares – IPEN/USP tendo sido selecionado o método de inibição da formação de colônia devido à sua sensibilidade⁵⁰.

Os ensaios *in vitro* são habitualmente efetuados como testes de triagem no início da avaliação de biocompatibilidade de materiais. A ISO 10.993-5 (1992) refere-se ao teste de citotoxicidade como um teste “*in vitro*” de aplicabilidade geral, usado largamente com o objetivo de sugerir, a partir de seus resultados, um plano de ensaios aplicáveis ao material.

Uma das vantagens deste teste é sua alta sensibilidade, e os resultados obtidos tanto pela inibição do crescimento celular, formação de colônias, morte celular e outros, indicam que este tipo de avaliação fornece informação integrada da ação dos componentes do material no meio biológico.

Para a preparação dos extratos das amostras, utilizou-se a proporção de 6 cm² de área superficial das membranas de PVA/Ch para cada mL do meio de cultura RPMI-SFB (RPMI 1640 com 10% de SFB e 1% de solução de penicilina e estreptomicina) em frascos de vidro com tampa rosqueada e incubados a 37°C por 24 horas.

Após este período foram feitas diluições seriadas de 50; 25; 12,5 e 6,25% dos extratos das membranas de PVA/Ch. Os controles negativos, extrato de polietileno de alta densidade (HDPE), e positivo, solução de fenol 0,02%, foram igualmente diluídos.

Utilizou-se a linhagem celular de ovário de hamster chinês CHO-K₁ (CCL-61-ATCC)¹ mantida em garrafas plásticas com o meio RPMI-SFB. No momento do ensaio um volume de 2 mL de uma suspensão celular contendo 100 células/mL, foi distribuído em placas de Petri de 15 X 60 mm, as quais foram incubadas por 5 horas para permitir a adesão celular em incubadora úmida a 37°C com 5% de CO₂. Após este período, o meio de cultura foi removido e substituído por 5 mL dos extratos puros e das diferentes diluições. As placas foram novamente colocadas em estufa úmida a 37°C com 5% de CO₂ por sete dias. Para cada diluição do extrato utilizou-se placas de Petri em triplicata. Após o período de incubação, os meios foram removidos e as colônias formadas fixadas em solução de formol 10%, em solução salina 0,9%, e coradas com Giemsa. As colônias visíveis foram contadas e comparadas com o número de colônias formadas na placa de controle de linhagem celular CHO-K₁, previamente incubada com o meio RPMI-SFB. O ponto inicial citotóxico foi avaliado e expresso pelo índice de citotoxicidade IC_{50(%)}, correspondente à concentração do extrato que suprime em 50% a formação de colônias em relação ao controle. A Figura 25 ilustra o ensaio de citotoxicidade pelo método de inibição de colônias.

Utilizou-se a linhagem celular de ovário de hamster chinês CHO-K₁ (CCL-61-ATCC)¹ mantida em garrafas plásticas com o meio RPMI-SFB. No momento do ensaio um volume de 2 mL de uma suspensão celular contendo 100 células/mL, foi distribuído em placas de Petri de 15 X 60 mm, as quais foram incubadas por 5 horas para permitir a adesão celular em incubadora úmida a 37°C com 5% de CO₂. Após este período, o meio de cultura foi removido e substituído por 5 mL dos extratos puros e das diferentes diluições. As placas foram novamente colocadas em estufa úmida a 37°C com 5% de CO₂ por sete dias. Para cada diluição do extrato utilizou-se placas de Petri em triplicata. Após o período de incubação, os meios foram removidos e as colônias formadas fixadas em solução de formol 10%, em solução salina 0,9%, e coradas com Giemsa. As colônias visíveis foram contadas e comparadas com o número de colônias formadas na placa de controle de linhagem celular CHO-K₁, previamente incubada com o meio RPMI-SFB. O ponto inicial citotóxico foi avaliado e expresso pelo índice de citotoxicidade IC_{50(%)}, correspondente à concentração do extrato que suprime em 50% a formação de colônias em relação ao controle. A Figura 25 ilustra o ensaio de citotoxicidade pelo método de inibição de colônias.

Utilizou-se a linhagem celular de ovário de hamster chinês CHO-K₁ (CCL-61-ATCC)¹ mantida em garrafas plásticas com o meio RPMI-SFB. No momento do ensaio um volume de 2 mL de uma suspensão celular contendo 100 células/mL, foi distribuído em placas de Petri de 15 X 60 mm, as quais foram incubadas por 5 horas para permitir a adesão celular em incubadora úmida a 37°C com 5% de CO₂. Após este período, o meio de cultura foi removido e substituído por 5 mL dos extratos puros e das diferentes diluições. As placas foram novamente colocadas em estufa úmida a 37°C com 5% de CO₂ por sete dias. Para cada diluição do extrato utilizou-se placas de Petri em triplicata. Após o período de incubação, os meios foram removidos e as colônias formadas fixadas em solução de formol 10%, em solução salina 0,9%, e coradas com Giemsa. As colônias visíveis foram contadas e comparadas com o número de colônias formadas na placa de controle de linhagem celular CHO-K₁, previamente incubada com o meio RPMI-SFB. O ponto inicial citotóxico foi avaliado e expresso pelo índice de citotoxicidade IC_{50(%)}, correspondente à concentração do extrato que suprime em 50% a formação de colônias em relação ao controle. A Figura 25 ilustra o ensaio de citotoxicidade pelo método de inibição de colônias.

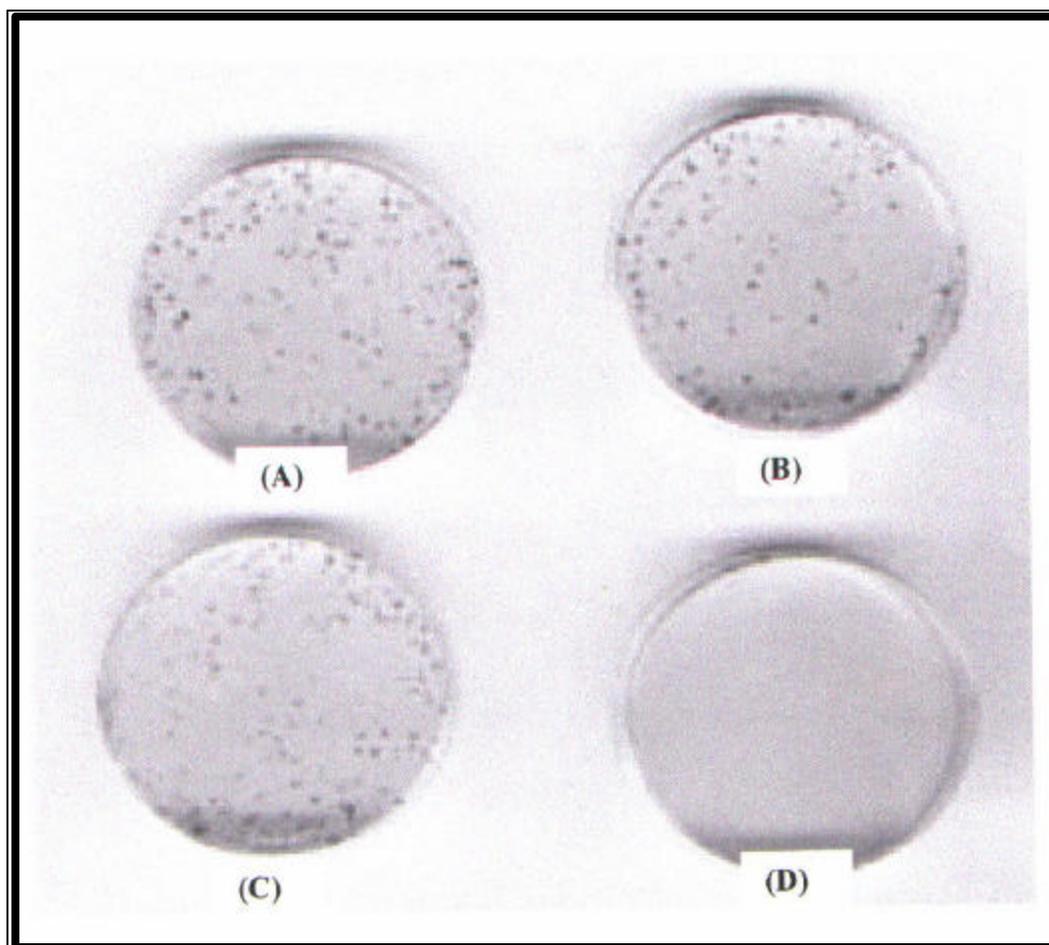


Figura 25. Placas de Petri do teste de citotoxicidade pelo método de inibição de formação de colônias. Material inócuo (A), Material citotóxico (D).

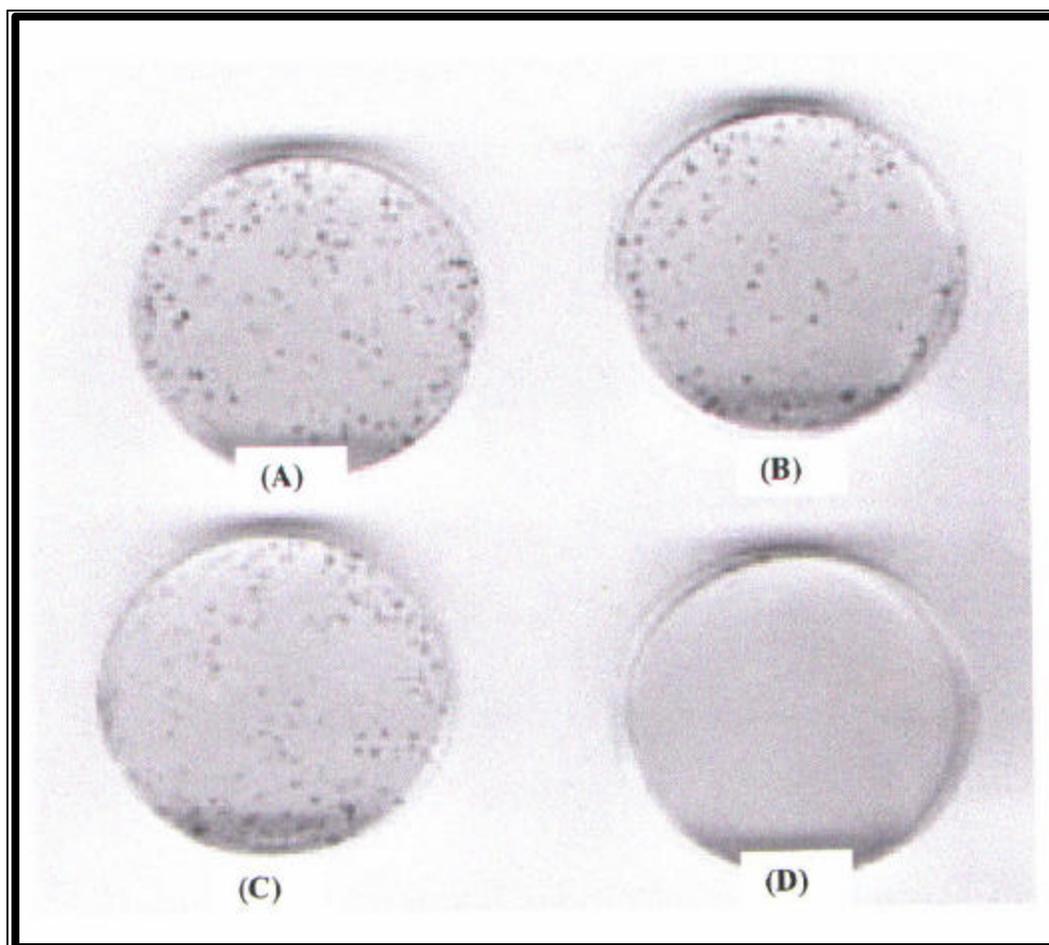


Figura 25. Placas de Petri do teste de citotoxicidade pelo método de inibição de formação de colônias. Material inócuo (A), Material citotóxico (D).

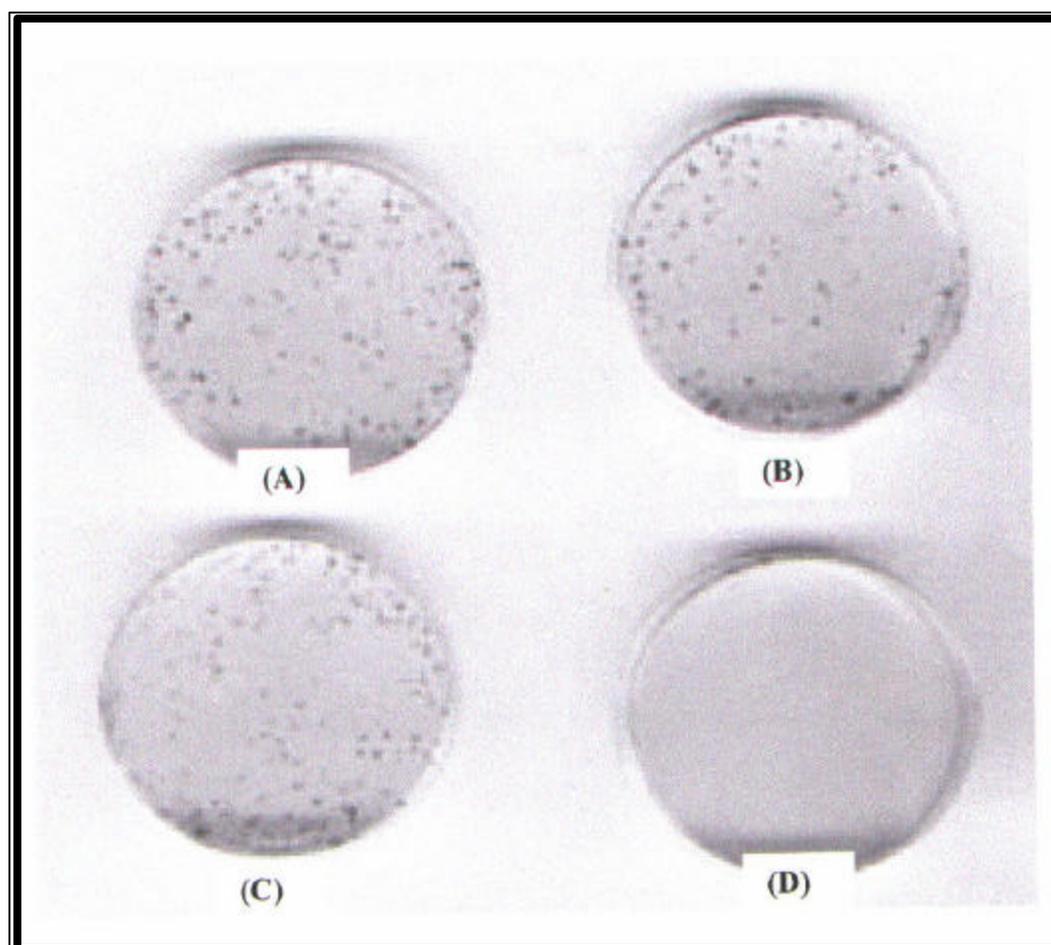


Figura 25. Placas de Petri do teste de citotoxicidade pelo método de inibição de formação de colônias. Material inócuo (A), Material citotóxico (D).

5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

5.1. Caracterização Físico-Química

5.1.1. Análise por ATR/FTIR

É fato bem conhecido na literatura que, ambas as macromoléculas, quitosana (Ch) e poli(álcool vinílico) (PVA) podem apresentar interações específicas do tipo ligação de hidrogênio⁶⁵. Neste trabalho, analisou-se os espectros vibracionais da quitosana pura e após sua mistura com o polímero PVA a fim de observar a formação de possíveis complexos macromoleculares.

A Figura 26 mostra o espectro ATR/FTIR da quitina, quitosana e PVA, respectivamente. São observadas bandas vibracionais características do biopolímero Ch entre 1100 – 1152 cm^{-1} devido ao grupamento -OH, 1557 cm^{-1} (-NH₂) e 1650 cm^{-1} (amida I). A banda larga A observada entre 2900 – 3450 cm^{-1} pode ser atribuída às vibrações correspondentes às bandas do estiramento NH de amida e -OH. A razão entre as bandas da absorção a 1655 cm^{-1} e 3450 cm^{-1} é indicada por muitos autores para a determinação do grau de desacetilação do biopolímero quitosana⁶⁵.

As Figuras 27 e 28 indicam que a adição do PVA à quitosana não alterou o espectro infravermelho do biopolímero Ch no intervalo de composições estudado neste trabalho. A não alteração no espectro vibracional das membranas de PVA/Ch pode indicar a ausência de interação molecular entre os polímeros PVA e Ch, respectivamente. A adição de NaCl também não ocasionou alterações significativas no espectro IR das membranas de PVA/Ch.

O estudo da interação molecular entre PVA e Ch tem gerado várias controvérsias na literatura, uma vez que há autores que não observam alterações no espectro vibracional enquanto outros, afirmam encontrar pequenos deslocamentos na banda vibracional correspondente ao grupo -OH.

Avaliar a presença de interações moleculares entre o PVA e Ch requer uma atmosfera isenta de umidade, uma vez que a menor presença de água no sistema em estudo poderia acarretar o

5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

5.1. Caracterização Físico-Química

5.1.1. Análise por ATR/FTIR

É fato bem conhecido na literatura que, ambas as macromoléculas, quitosana (Ch) e poli(álcool vinílico) (PVA) podem apresentar interações específicas do tipo ligação de hidrogênio⁶⁵. Neste trabalho, analisou-se os espectros vibracionais da quitosana pura e após sua mistura com o polímero PVA a fim de observar a formação de possíveis complexos macromoleculares.

A Figura 26 mostra o espectro ATR/FTIR da quitina, quitosana e PVA, respectivamente. São observadas bandas vibracionais características do biopolímero Ch entre 1100 – 1152 cm^{-1} devido ao grupamento -OH, 1557 cm^{-1} (-NH₂) e 1650 cm^{-1} (amida I). A banda larga A observada entre 2900 – 3450 cm^{-1} pode ser atribuída às vibrações correspondentes às bandas do estiramento NH de amida e -OH. A razão entre as bandas da absorção a 1655 cm^{-1} e 3450 cm^{-1} é indicada por muitos autores para a determinação do grau de desacetilação do biopolímero quitosana⁶⁵.

As Figuras 27 e 28 indicam que a adição do PVA à quitosana não alterou o espectro infravermelho do biopolímero Ch no intervalo de composições estudado neste trabalho. A não alteração no espectro vibracional das membranas de PVA/Ch pode indicar a ausência de interação molecular entre os polímeros PVA e Ch, respectivamente. A adição de NaCl também não ocasionou alterações significativas no espectro IR das membranas de PVA/Ch.

O estudo da interação molecular entre PVA e Ch tem gerado várias controvérsias na literatura, uma vez que há autores que não observam alterações no espectro vibracional enquanto outros, afirmam encontrar pequenos deslocamentos na banda vibracional correspondente ao grupo -OH.

Avaliar a presença de interações moleculares entre o PVA e Ch requer uma atmosfera isenta de umidade, uma vez que a menor presença de água no sistema em estudo poderia acarretar o

5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

5.1. Caracterização Físico-Química

5.1.1. Análise por ATR/FTIR

É fato bem conhecido na literatura que, ambas as macromoléculas, quitosana (Ch) e poli(álcool vinílico) (PVA) podem apresentar interações específicas do tipo ligação de hidrogênio⁶⁵. Neste trabalho, analisou-se os espectros vibracionais da quitosana pura e após sua mistura com o polímero PVA a fim de observar a formação de possíveis complexos macromoleculares.

A Figura 26 mostra o espectro ATR/FTIR da quitina, quitosana e PVA, respectivamente. São observadas bandas vibracionais características do biopolímero Ch entre 1100 – 1152 cm^{-1} devido ao grupamento -OH, 1557 cm^{-1} (-NH₂) e 1650 cm^{-1} (amida I). A banda larga A observada entre 2900 – 3450 cm^{-1} pode ser atribuída às vibrações correspondentes às bandas do estiramento NH de amida e -OH. A razão entre as bandas da absorção a 1655 cm^{-1} e 3450 cm^{-1} é indicada por muitos autores para a determinação do grau de desacetilação do biopolímero quitosana⁶⁵.

As Figuras 27 e 28 indicam que a adição do PVA à quitosana não alterou o espectro infravermelho do biopolímero Ch no intervalo de composições estudado neste trabalho. A não alteração no espectro vibracional das membranas de PVA/Ch pode indicar a ausência de interação molecular entre os polímeros PVA e Ch, respectivamente. A adição de NaCl também não ocasionou alterações significativas no espectro IR das membranas de PVA/Ch.

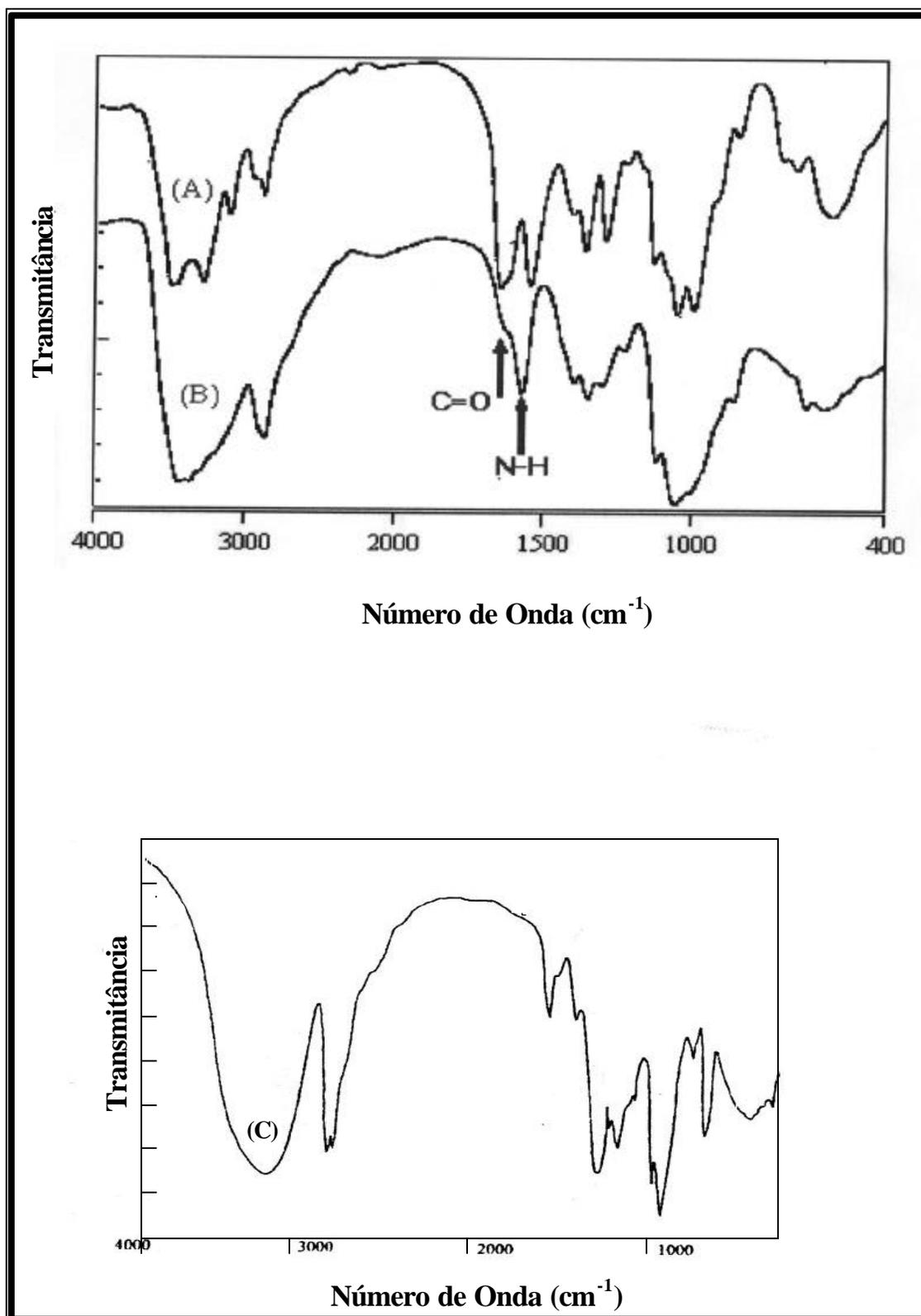
O estudo da interação molecular entre PVA e Ch tem gerado várias controvérsias na literatura, uma vez que há autores que não observam alterações no espectro vibracional enquanto outros, afirmam encontrar pequenos deslocamentos na banda vibracional correspondente ao grupo -OH.

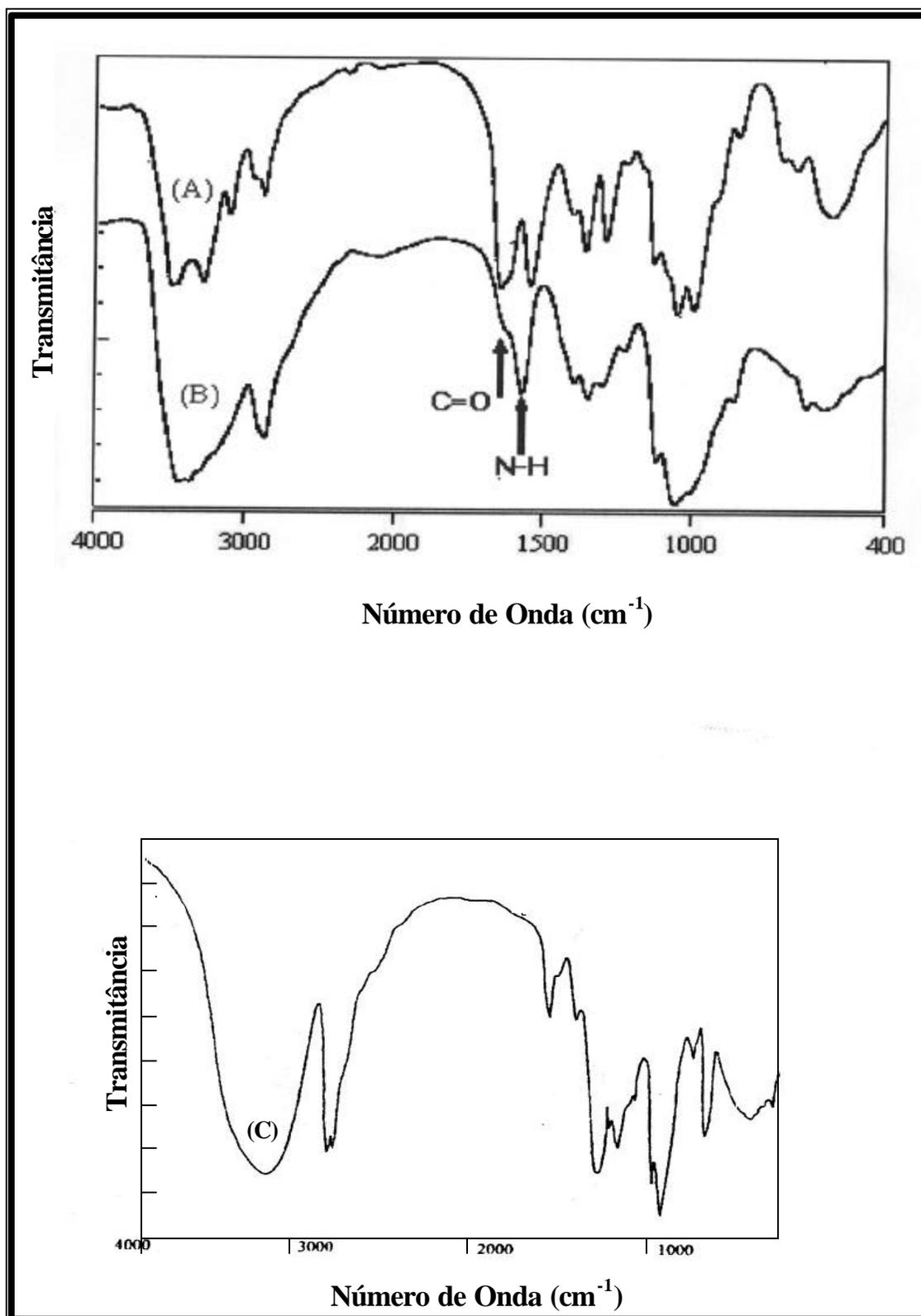
Avaliar a presença de interações moleculares entre o PVA e Ch requer uma atmosfera isenta de umidade, uma vez que a menor presença de água no sistema em estudo poderia acarretar o

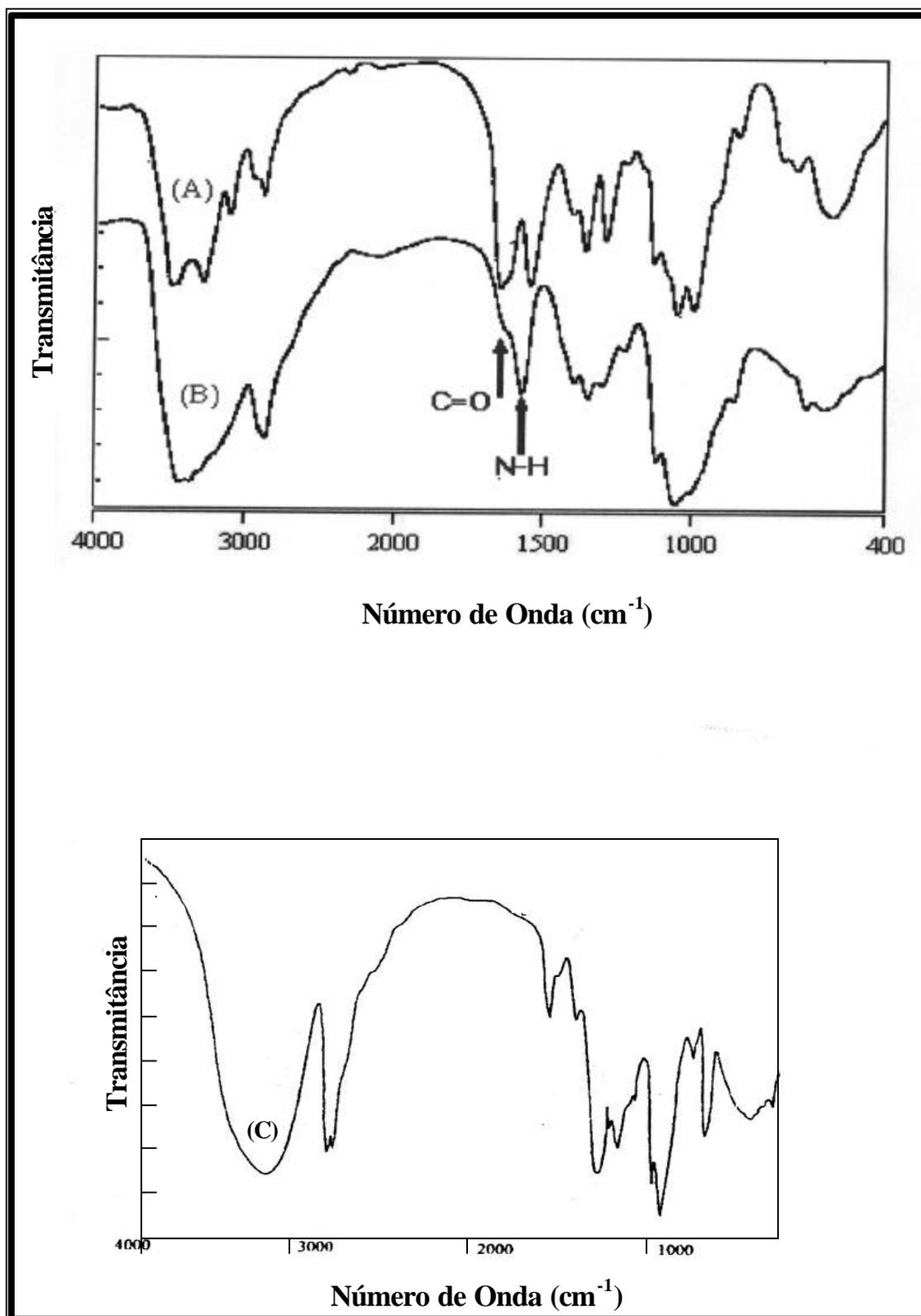
deslocamento na banda correspondente ao grupo -OH (PVA). Optamos então por estudar a interação entre os dois polímeros (PVA e Ch) em solução aquosa através de medidas da densidade óptica do sistema.

deslocamento na banda correspondente ao grupo -OH (PVA). Optamos então por estudar a interação entre os dois polímeros (PVA e Ch) em solução aquosa através de medidas da densidade óptica do sistema.

deslocamento na banda correspondente ao grupo -OH (PVA). Optamos então por estudar a interação entre os dois polímeros (PVA e Ch) em solução aquosa através de medidas da densidade óptica do sistema.







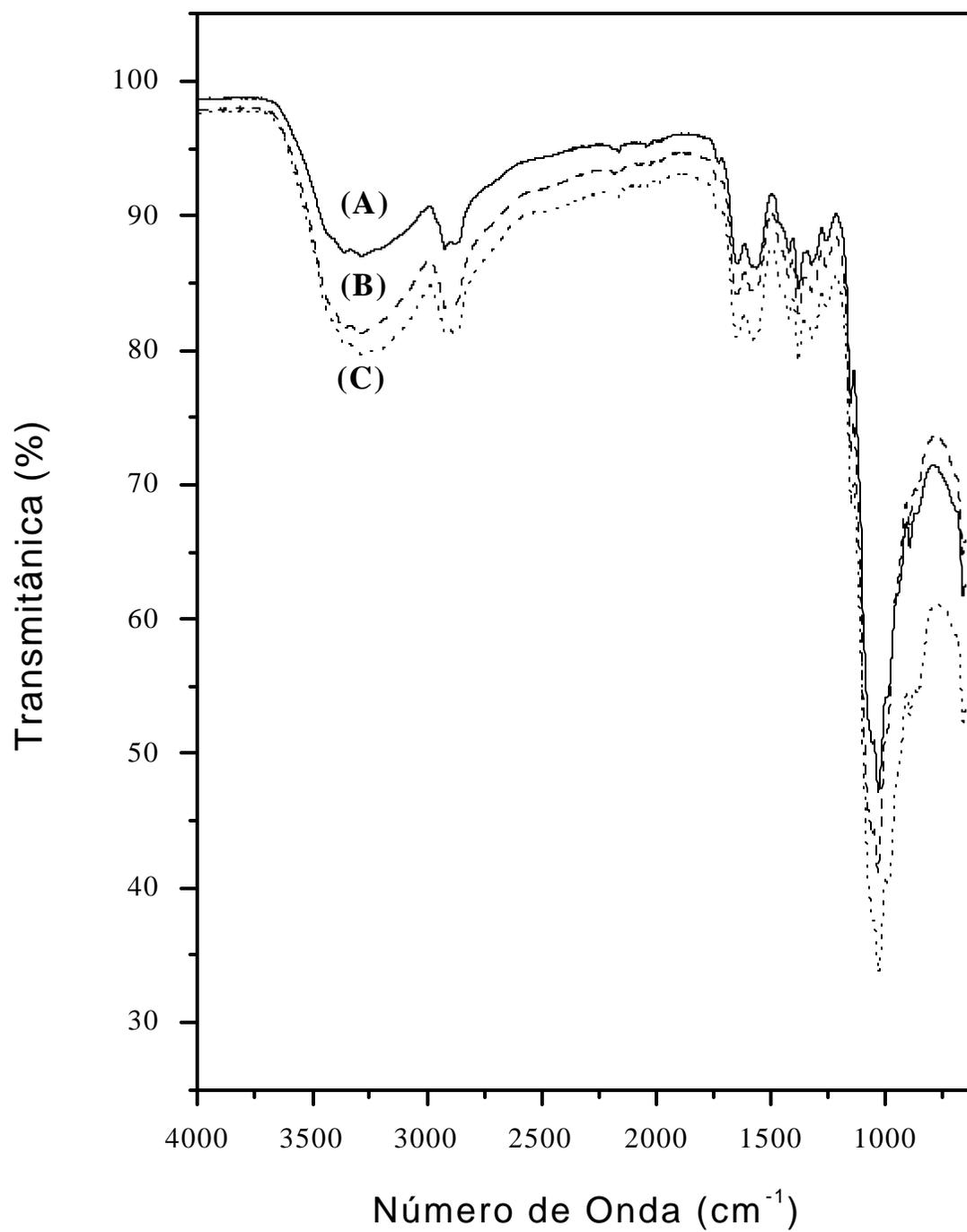


Figura 27. Espectro ATR - FTIR das membranas de PVA/Ch preparadas pela técnica de inversão de fase com adição de NaCl. % de PVA (m/m): 20% (A), 30% (B) e 50% (C).

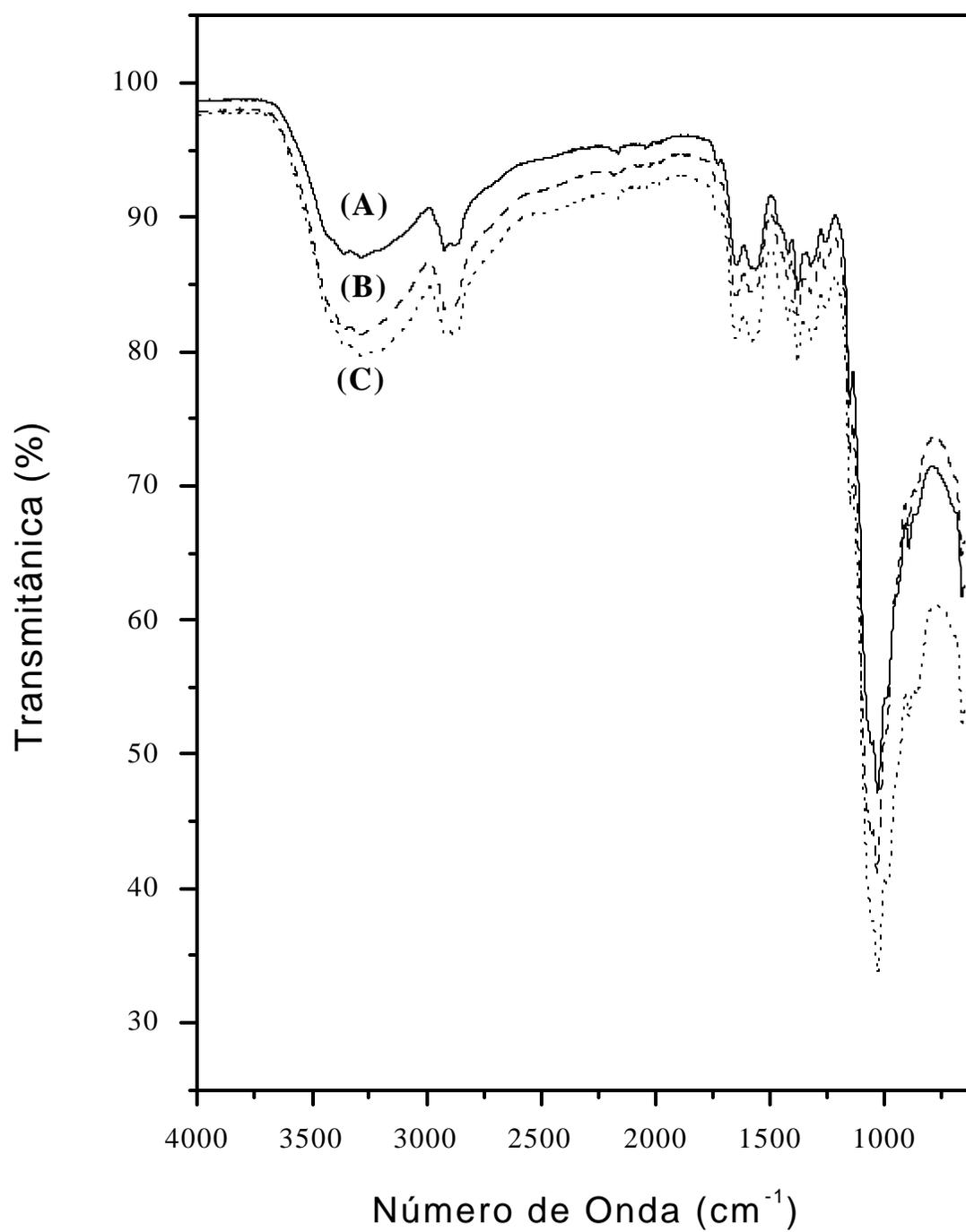


Figura 27. Espectro ATR - FTIR das membranas de PVA/Ch preparadas pela técnica de inversão de fase com adição de NaCl. % de PVA (m/m): 20% (A), 30% (B) e 50% (C).

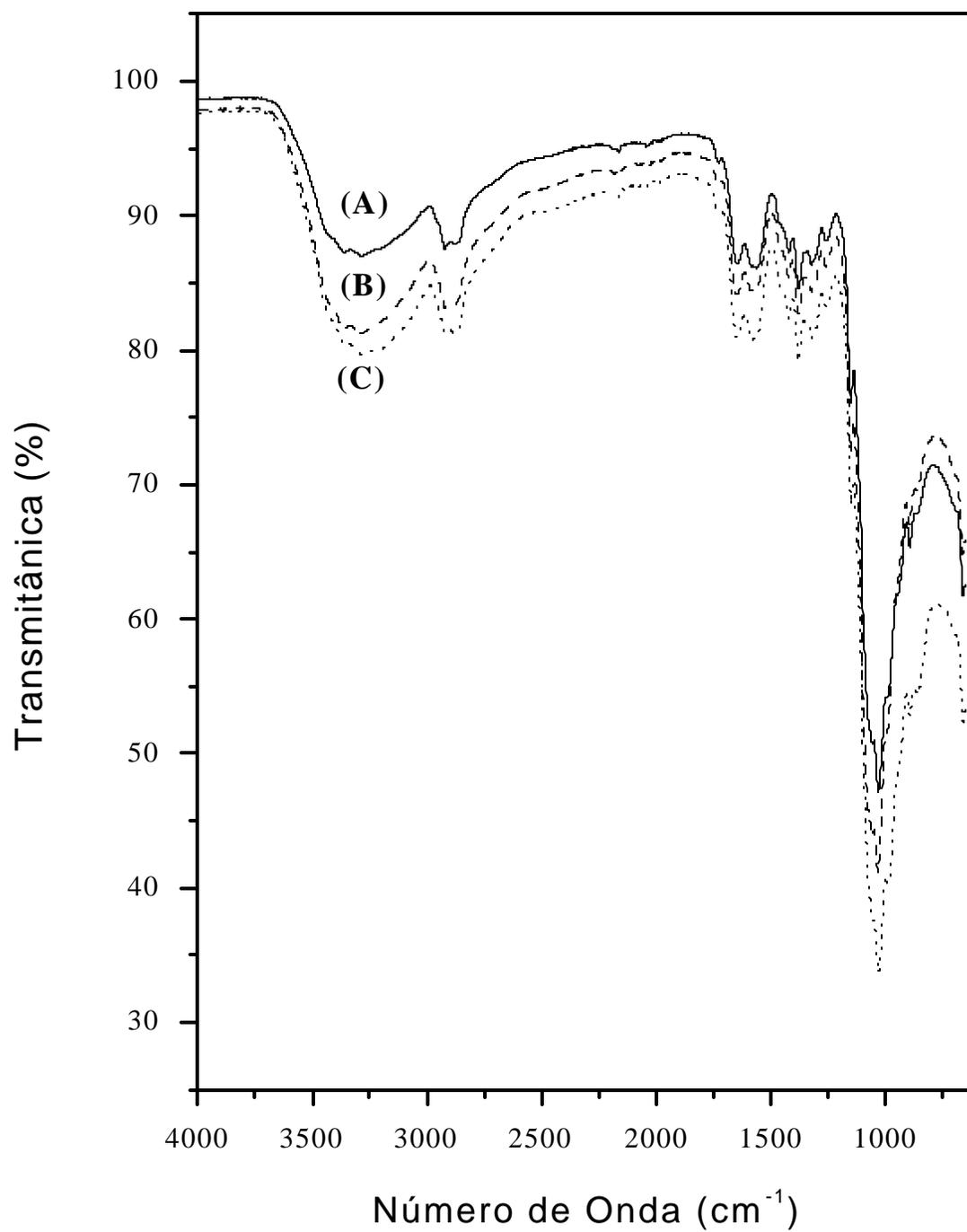


Figura 27. Espectro ATR - FTIR das membranas de PVA/Ch preparadas pela técnica de inversão de fase com adição de NaCl. % de PVA (m/m): 20% (A), 30% (B) e 50% (C).

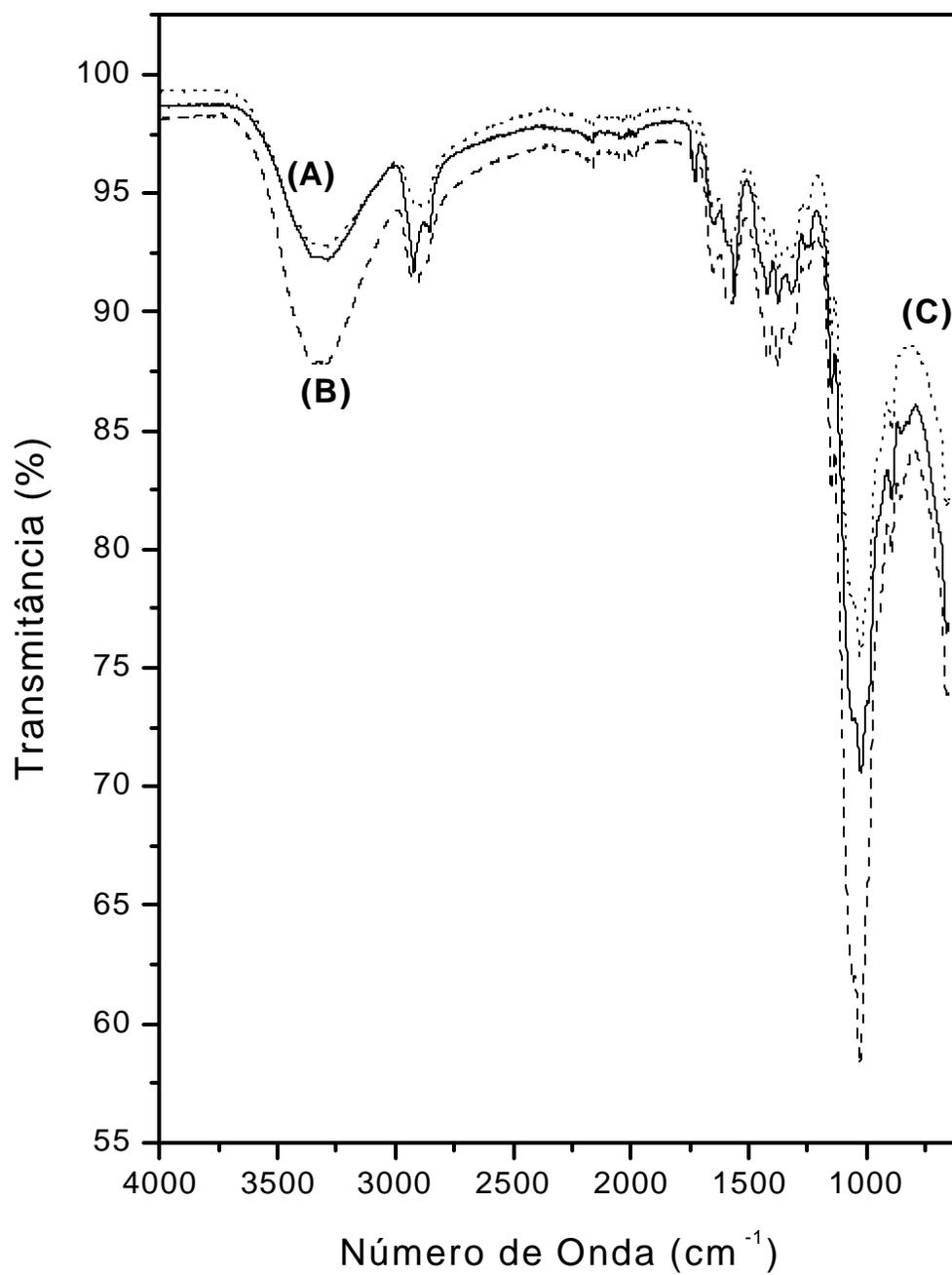


Figura 28. Espectro ATR - FTIR das membranas de PVA/Ch preparadas pela técnica de inversão de fase sem adição de NaCl. %PVA (m/m): 20% (A), 30% (B) e 50% (C).

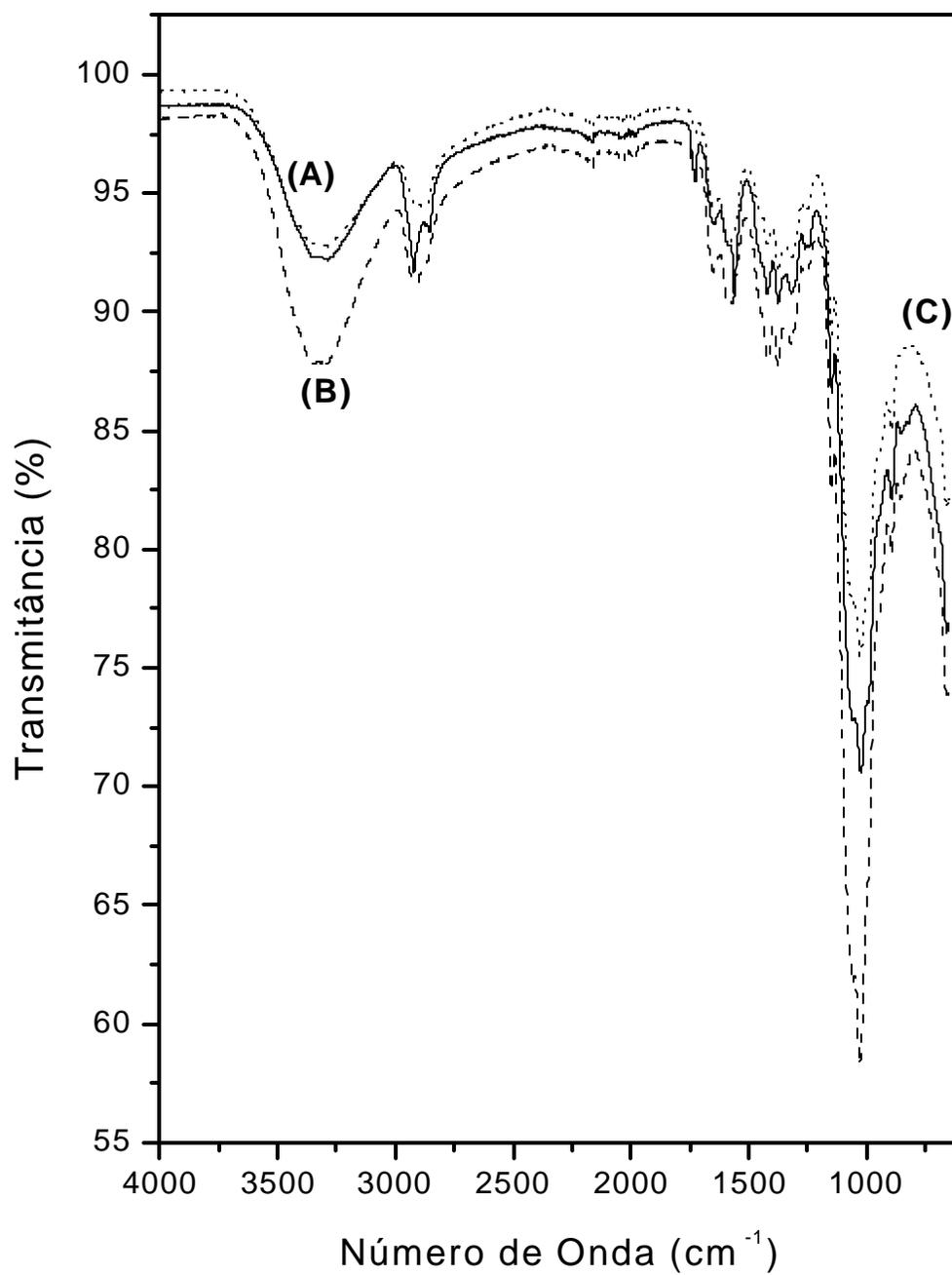


Figura 28. Espectro ATR - FTIR das membranas de PVA/Ch preparadas pela técnica de inversão de fase sem adição de NaCl. %PVA (m/m): 20% (A), 30% (B) e 50% (C).

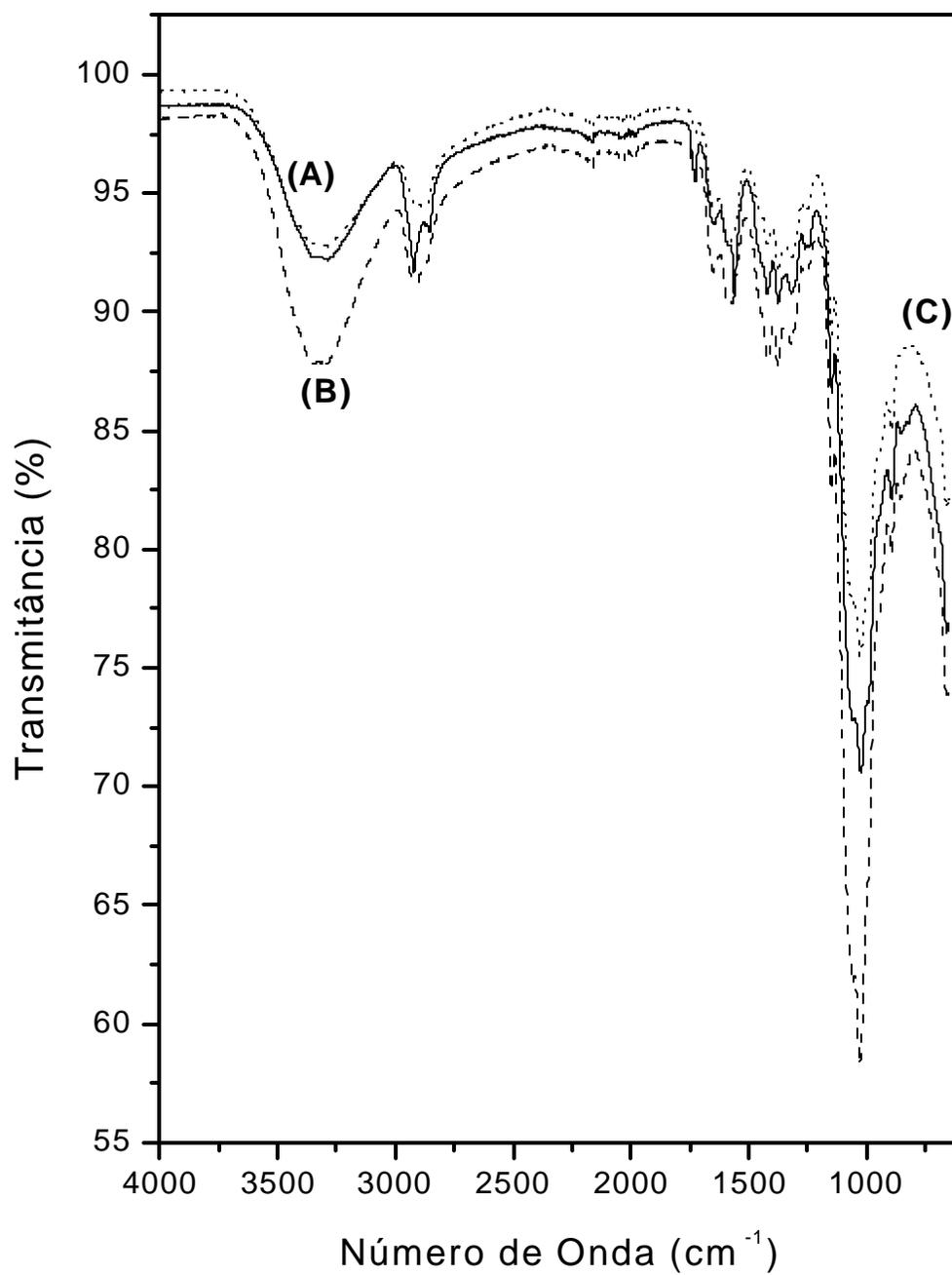
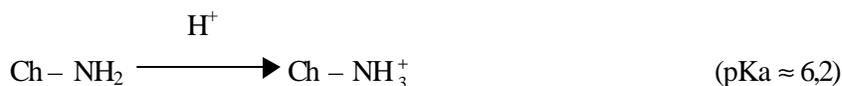


Figura 28. Espectro ATR - FTIR das membranas de PVA/Ch preparadas pela técnica de inversão de fase sem adição de NaCl. %PVA (m/m): 20% (A), 30% (B) e 50% (C).

5.1.2. Densidade Ótica

A quitosana é um polieletrólito cuja solubilidade em meio ácido ($\text{pH} \cong 5,0 - 5,5$) deve-se à protonação de seus grupos aminas de acordo com a expressão:



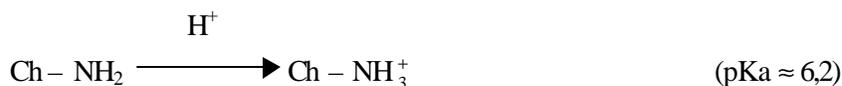
Um aumento no pH do sistema leva à sua desprotonação e conseqüentemente a precipitação do biopolímero a um $\text{pH} \cong 6,0 - 6,5$. O poli(álcool vinílico) (PVA) por outro lado, manteve-se estável em todo o intervalo de pH estudado (2,0–12,0). A estabilidade neste caso refere-se à ausência de precipitação ou turvação do sistema aquoso contendo a macromolécula dissolvida após a adição de NaOH 0,1M.

O comportamento da densidade ótica do sistema PVA/Ch é apresentado na Figura 29, onde o processo de inversão de fase induzido pelo pH foi acompanhado pela espectroscopia no visível. Observou-se um início de precipitação (ou turvação) a um pH igual a 7,5 para a blenda polimérica PVA/Ch enquanto que a solução de quitosana pura inicia a precipitação a um pH igual a 6,0. A solução de PVA não apresentou diminuição na densidade ótica no intervalo de pH estudado ou seja, 2,0–12,0.

Os resultados obtidos a partir de medidas de densidade ótica indicaram que o PVA parece se comportar como um colóide protetor da quitosana. Neste caso, a quitosana protonada poderia formar fortes interações iônicas levando à formação de agregados iônicos (“clusters”) como mostrado na Figura 30. Deve-se ressaltar que a precipitação da quitosana em solução alcalina ocorre muito mais rápido que o PVA uma vez que a solução de NaOH é um solvente pobre para o biopolímero. Uma vez que o biopolímero é mais insolúvel em $\text{pH} \geq 6,0$, espera-se que após o processo de separação de fase, a quitosana deva formar a matriz (fase contínua) enquanto que o PVA formaria a fase dispersa (ou domínios) na blenda PVA/Ch.

5.1.2. Densidade Ótica

A quitosana é um polieletrólito cuja solubilidade em meio ácido ($\text{pH} \cong 5,0 - 5,5$) deve-se à protonação de seus grupos aminas de acordo com a expressão:



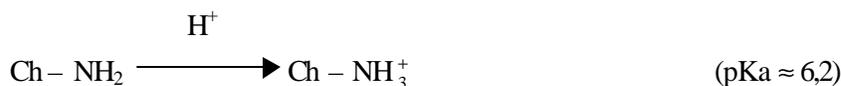
Um aumento no pH do sistema leva à sua desprotonação e conseqüentemente a precipitação do biopolímero a um $\text{pH} \cong 6,0 - 6,5$. O poli(álcool vinílico) (PVA) por outro lado, manteve-se estável em todo o intervalo de pH estudado (2,0–12,0). A estabilidade neste caso refere-se à ausência de precipitação ou turvação do sistema aquoso contendo a macromolécula dissolvida após a adição de NaOH 0,1M.

O comportamento da densidade ótica do sistema PVA/Ch é apresentado na Figura 29, onde o processo de inversão de fase induzido pelo pH foi acompanhado pela espectroscopia no visível. Observou-se um início de precipitação (ou turvação) a um pH igual a 7,5 para a blenda polimérica PVA/Ch enquanto que a solução de quitosana pura inicia a precipitação a um pH igual a 6,0. A solução de PVA não apresentou diminuição na densidade ótica no intervalo de pH estudado ou seja, 2,0–12,0.

Os resultados obtidos a partir de medidas de densidade ótica indicaram que o PVA parece se comportar como um colóide protetor da quitosana. Neste caso, a quitosana protonada poderia formar fortes interações iônicas levando à formação de agregados iônicos (“clusters”) como mostrado na Figura 30. Deve-se ressaltar que a precipitação da quitosana em solução alcalina ocorre muito mais rápido que o PVA uma vez que a solução de NaOH é um solvente pobre para o biopolímero. Uma vez que o biopolímero é mais insolúvel em $\text{pH} \geq 6,0$, espera-se que após o processo de separação de fase, a quitosana deva formar a matriz (fase contínua) enquanto que o PVA formaria a fase dispersa (ou domínios) na blenda PVA/Ch.

5.1.2. Densidade Ótica

A quitosana é um polieletrólito cuja solubilidade em meio ácido ($\text{pH} \cong 5,0 - 5,5$) deve-se à protonação de seus grupos aminas de acordo com a expressão:



Um aumento no pH do sistema leva à sua desprotonação e conseqüentemente a precipitação do biopolímero a um $\text{pH} \cong 6,0 - 6,5$. O poli(álcool vinílico) (PVA) por outro lado, manteve-se estável em todo o intervalo de pH estudado (2,0–12,0). A estabilidade neste caso refere-se à ausência de precipitação ou turvação do sistema aquoso contendo a macromolécula dissolvida após a adição de NaOH 0,1M.

O comportamento da densidade ótica do sistema PVA/Ch é apresentado na Figura 29, onde o processo de inversão de fase induzido pelo pH foi acompanhado pela espectroscopia no visível. Observou-se um início de precipitação (ou turvação) a um pH igual a 7,5 para a blenda polimérica PVA/Ch enquanto que a solução de quitosana pura inicia a precipitação a um pH igual a 6,0. A solução de PVA não apresentou diminuição na densidade ótica no intervalo de pH estudado ou seja, 2,0–12,0.

Os resultados obtidos a partir de medidas de densidade ótica indicaram que o PVA parece se comportar como um colóide protetor da quitosana. Neste caso, a quitosana protonada poderia formar fortes interações iônicas levando à formação de agregados iônicos (“clusters”) como mostrado na Figura 30. Deve-se ressaltar que a precipitação da quitosana em solução alcalina ocorre muito mais rápido que o PVA uma vez que a solução de NaOH é um solvente pobre para o biopolímero. Uma vez que o biopolímero é mais insolúvel em $\text{pH} \geq 6,0$, espera-se que após o processo de separação de fase, a quitosana deva formar a matriz (fase contínua) enquanto que o PVA formaria a fase dispersa (ou domínios) na blenda PVA/Ch.

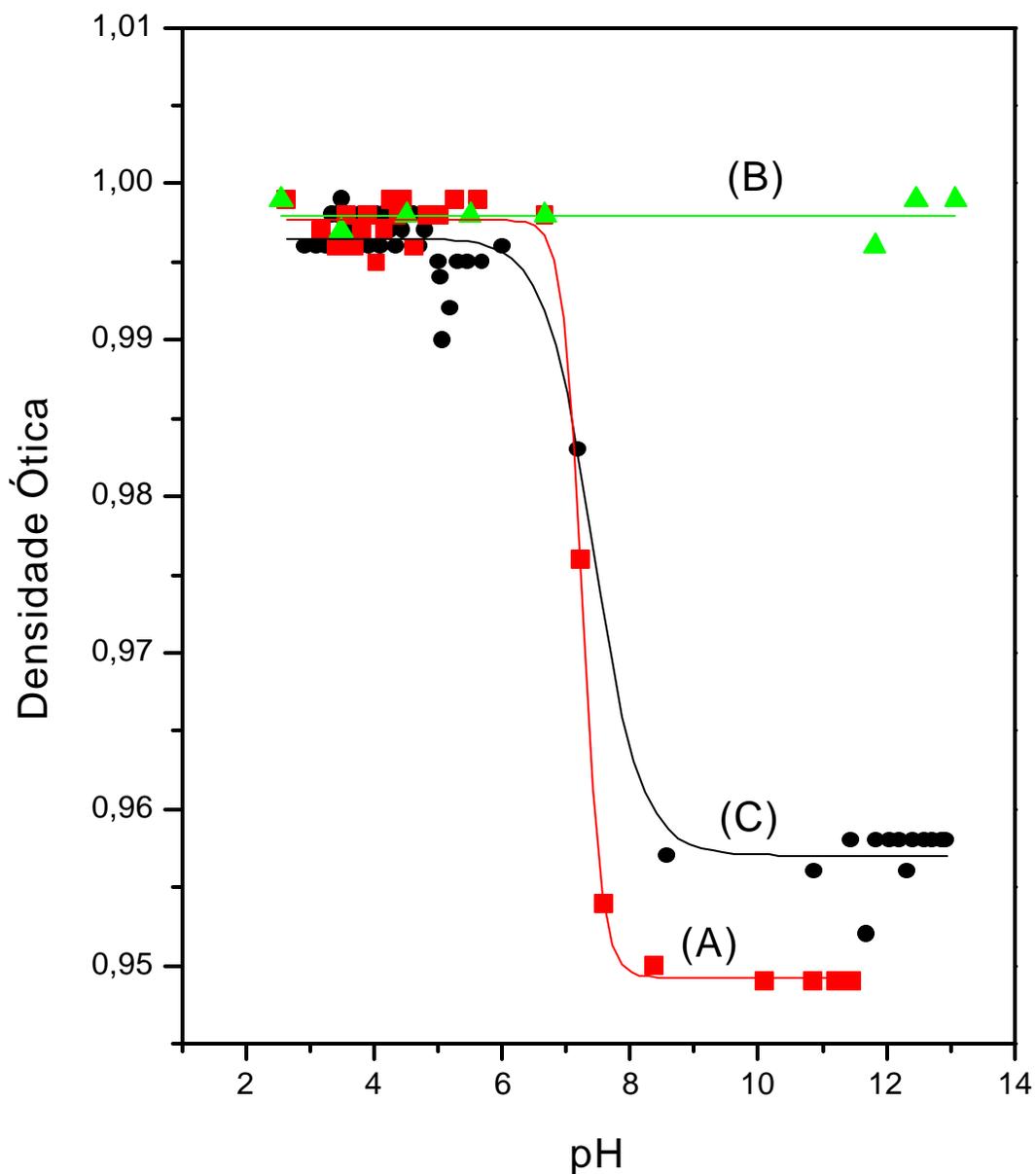


Figura 29. Diagrama de fase do sistema PVA (B), Ch (C) e PVA/Ch (A) em solução aquosa de CH_3COOH 0,1M. (A) PVA/Ch 50%, (B) PVA 0,6 g/L, (C) Ch 0,6 g/L. A temperatura do sistema foi estabilizada termostaticamente a 25°C durante a adição de NaOH 0,1M. A agitação foi mantida constante durante todo o experimento.

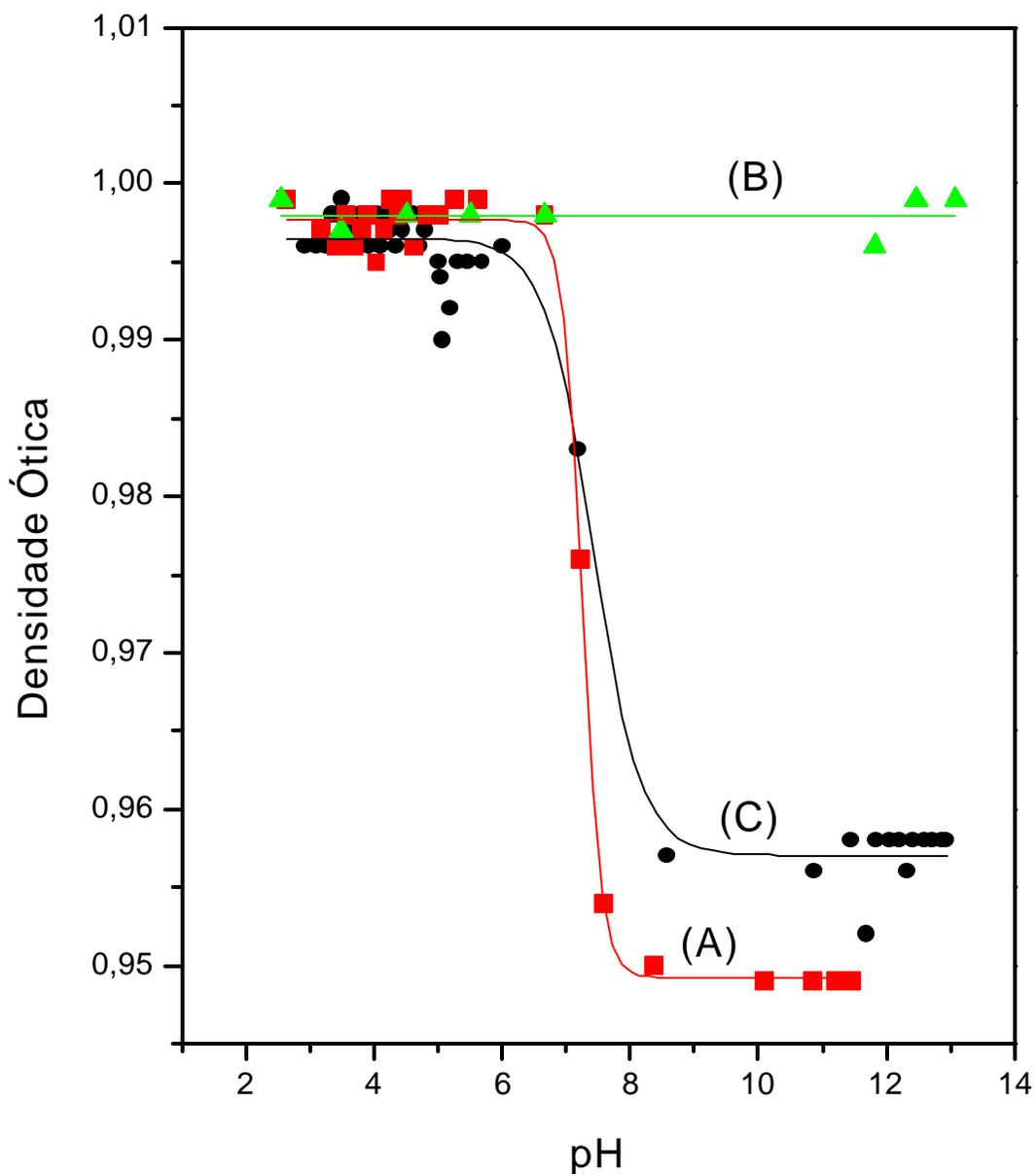


Figura 29. Diagrama de fase do sistema PVA (B), Ch (C) e PVA/Ch (A) em solução aquosa de CH_3COOH 0,1M. (A) PVA/Ch 50%, (B) PVA 0,6 g/L, (C) Ch 0,6 g/L. A temperatura do sistema foi estabilizada termostaticamente a 25°C durante a adição de NaOH 0,1M. A agitação foi mantida constante durante todo o experimento.

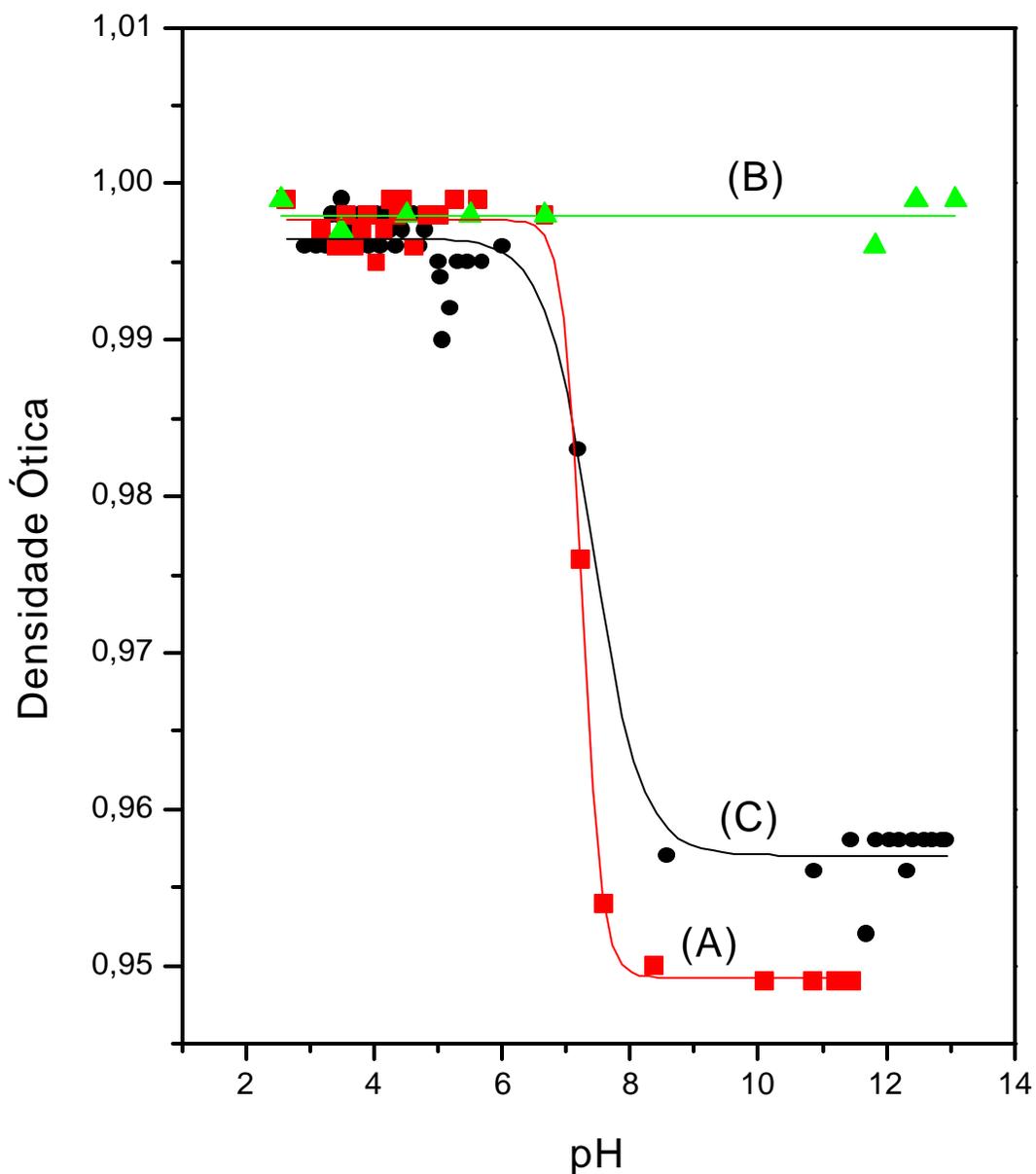


Figura 29. Diagrama de fase do sistema PVA (B), Ch (C) e PVA/Ch (A) em solução aquosa de CH_3COOH 0,1M. (A) PVA/Ch 50%, (B) PVA 0,6 g/L, (C) Ch 0,6 g/L. A temperatura do sistema foi estabilizada termostaticamente a 25°C durante a adição de NaOH 0,1M. A agitação foi mantida constante durante todo o experimento.

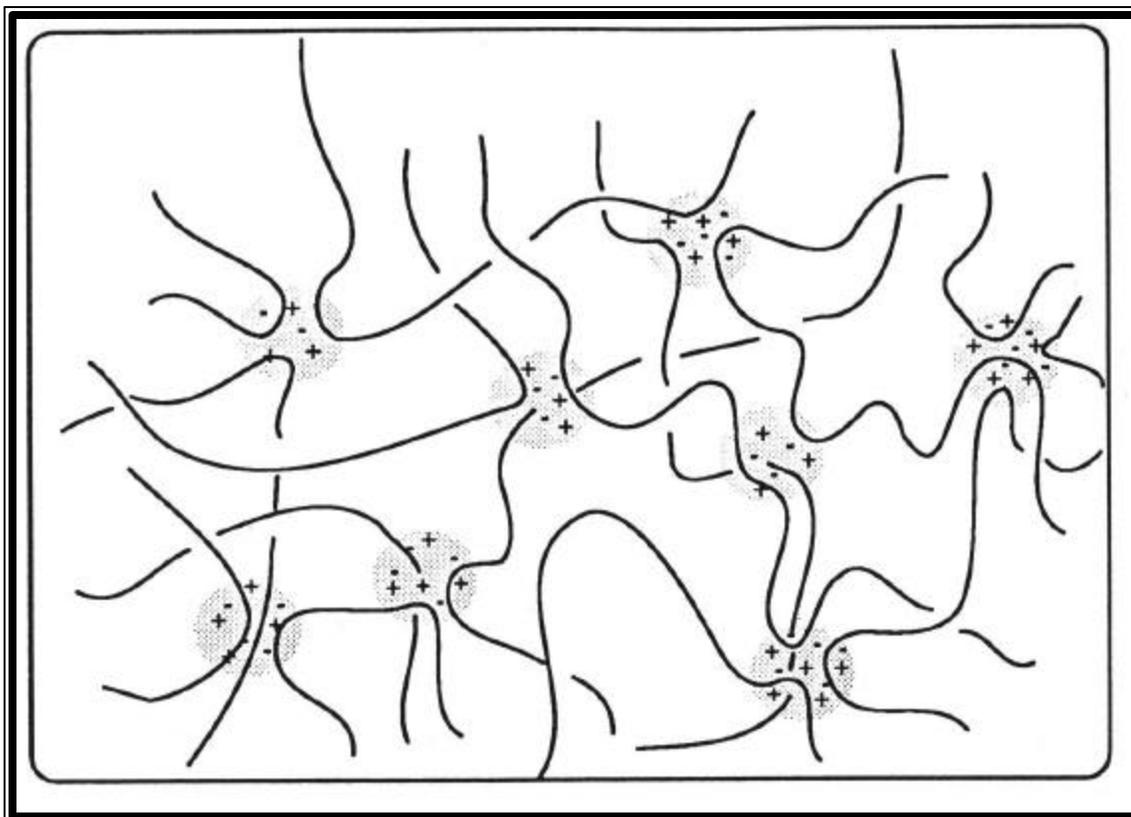


Figura 30. Ilustração da formação de agregados durante o processo de preparo da membrana de PVA/Ch pela separação de fase induzida pelo pH.

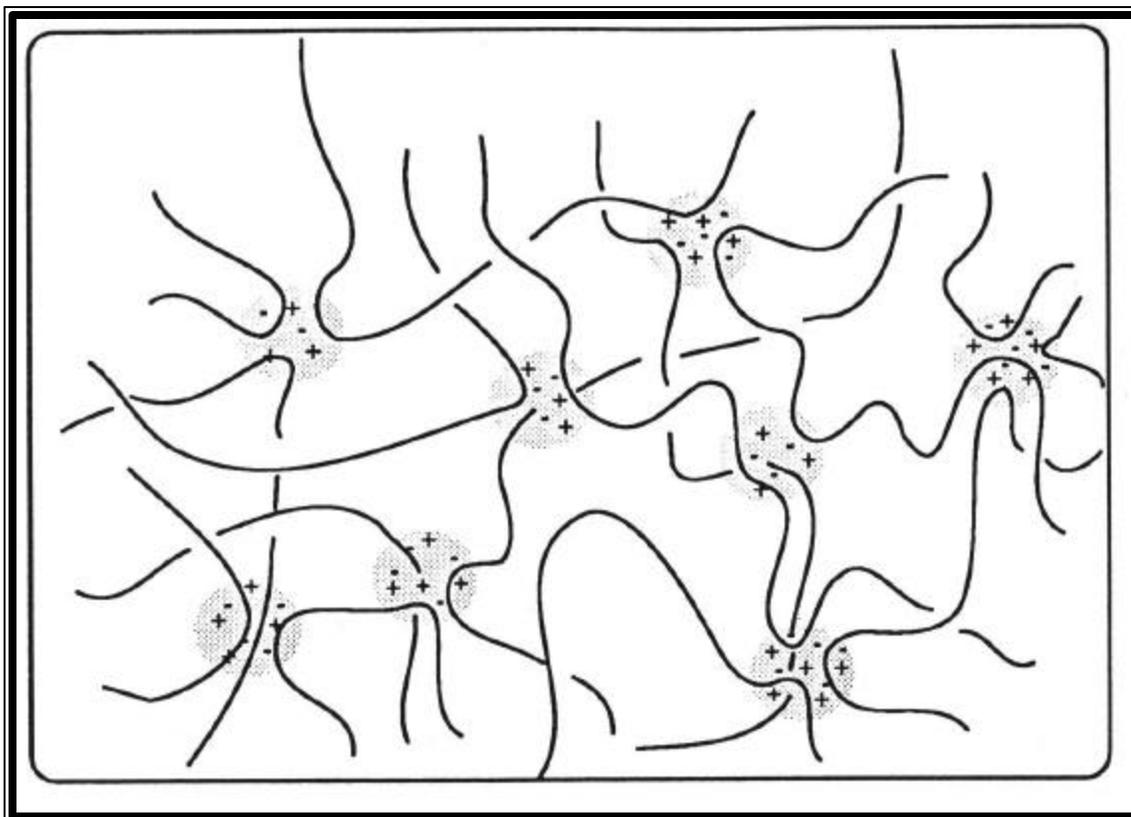


Figura 30. Ilustração da formação de agregados durante o processo de preparo da membrana de PVA/Ch pela separação de fase induzida pelo pH.

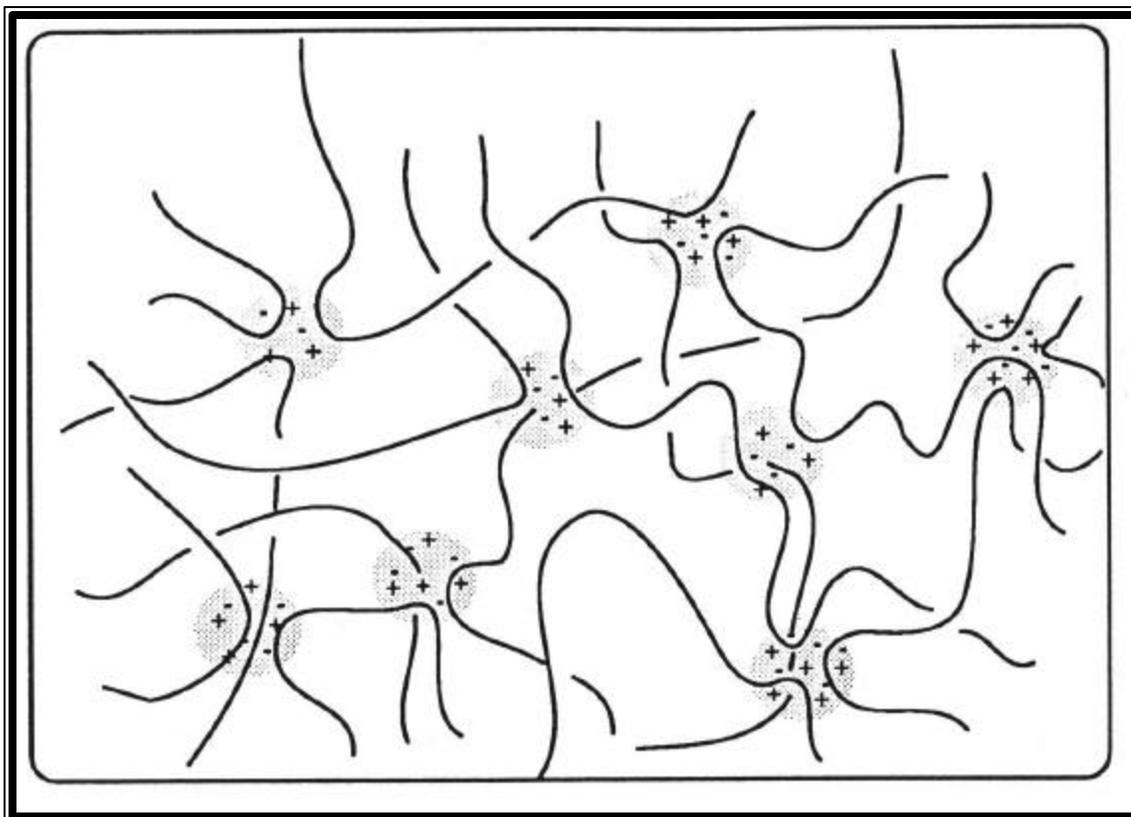


Figura 30. Ilustração da formação de agregados durante o processo de preparo da membrana de PVA/Ch pela separação de fase induzida pelo pH.

5.1.3. Microscopia Eletrônica de Varredura

Devido ao processo de nucleação, a inversão de fase induzida pelo pH leva normalmente, à formação de poros na matriz polimérica. As membranas de PVA/Ch obtidas após os processos de precipitação por inversão e liofilização, foram congeladas em nitrogênio líquido e fraturadas. Após o revestimento com ouro, as membranas obtidas foram caracterizadas por microscopia eletrônica de varredura (MEV), conforme ilustram as Figuras 31 –34.

As Figuras 31 e 32 indicam que o incremento no percentual de PVA na blenda leva à um processo de aumento de densidade das membranas de PVA/Ch com uma drástica redução de ambos, número e tamanho de poros. Este resultado pode ser interpretado como sendo devido ao processo de separação de fase líquido-líquido em uma solução polimérica miscível de composição variada. Neste caso a tendência do sistema é a formação irregular de poros, com densas camadas separando os mesmos¹⁹.

Uma outra explicação possível para a densificação das membranas de PVA/Ch com elevado percentual de PVA é o aumento significativo da solução de PVA/Ch como está demonstrado na Figura 35. A elevada viscosidade do sistema levaria a uma menor difusão do não-solvente (NaOH) nas membranas com conseqüente baixa formação de poros.

Em contraste, na formação porosa em membranas de PVA/Ch obtidas pelo mesmo processo, mas com a adição de NaCl (Figuras 33 e 34), observa-se a junção da fase pobre do polímero, a qual ocorrerá antes da solidificação das paredes, acarretando na abertura ou colapso dos poros. Neste caso, ocorrerá a formação de pequenos e grandes poros com uma redução significativa na densificação da membrana¹⁹.

5.1.3. Microscopia Eletrônica de Varredura

Devido ao processo de nucleação, a inversão de fase induzida pelo pH leva normalmente, à formação de poros na matriz polimérica. As membranas de PVA/Ch obtidas após os processos de precipitação por inversão e liofilização, foram congeladas em nitrogênio líquido e fraturadas. Após o revestimento com ouro, as membranas obtidas foram caracterizadas por microscopia eletrônica de varredura (MEV), conforme ilustram as Figuras 31 –34.

As Figuras 31 e 32 indicam que o incremento no percentual de PVA na blenda leva à um processo de aumento de densidade das membranas de PVA/Ch com uma drástica redução de ambos, número e tamanho de poros. Este resultado pode ser interpretado como sendo devido ao processo de separação de fase líquido-líquido em uma solução polimérica miscível de composição variada. Neste caso a tendência do sistema é a formação irregular de poros, com densas camadas separando os mesmos¹⁹.

Uma outra explicação possível para a densificação das membranas de PVA/Ch com elevado percentual de PVA é o aumento significativo da solução de PVA/Ch como está demonstrado na Figura 35. A elevada viscosidade do sistema levaria a uma menor difusão do não-solvente (NaOH) nas membranas com conseqüente baixa formação de poros.

Em contraste, na formação porosa em membranas de PVA/Ch obtidas pelo mesmo processo, mas com a adição de NaCl (Figuras 33 e 34), observa-se a junção da fase pobre do polímero, a qual ocorrerá antes da solidificação das paredes, acarretando na abertura ou colapso dos poros. Neste caso, ocorrerá a formação de pequenos e grandes poros com uma redução significativa na densificação da membrana¹⁹.

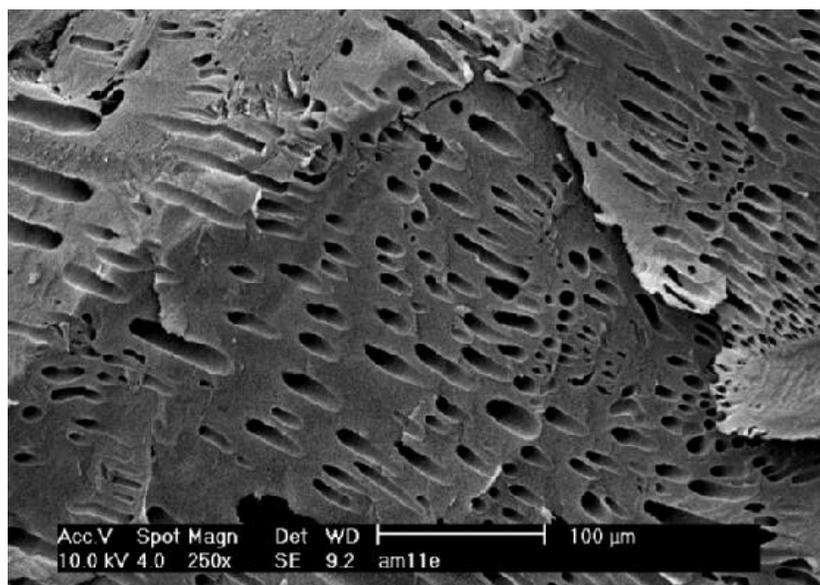
5.1.3. Microscopia Eletrônica de Varredura

Devido ao processo de nucleação, a inversão de fase induzida pelo pH leva normalmente, à formação de poros na matriz polimérica. As membranas de PVA/Ch obtidas após os processos de precipitação por inversão e liofilização, foram congeladas em nitrogênio líquido e fraturadas. Após o revestimento com ouro, as membranas obtidas foram caracterizadas por microscopia eletrônica de varredura (MEV), conforme ilustram as Figuras 31 –34.

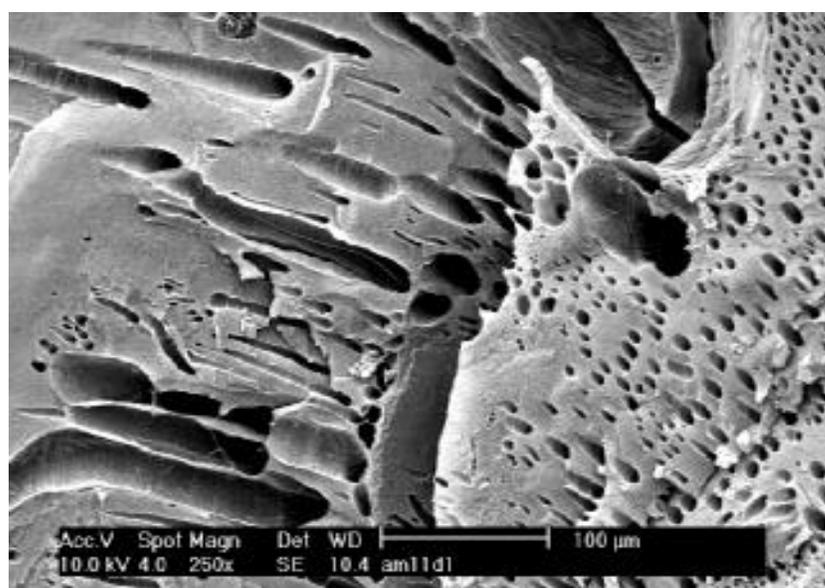
As Figuras 31 e 32 indicam que o incremento no percentual de PVA na blenda leva à um processo de aumento de densidade das membranas de PVA/Ch com uma drástica redução de ambos, número e tamanho de poros. Este resultado pode ser interpretado como sendo devido ao processo de separação de fase líquido-líquido em uma solução polimérica miscível de composição variada. Neste caso a tendência do sistema é a formação irregular de poros, com densas camadas separando os mesmos¹⁹.

Uma outra explicação possível para a densificação das membranas de PVA/Ch com elevado percentual de PVA é o aumento significativo da solução de PVA/Ch como está demonstrado na Figura 35. A elevada viscosidade do sistema levaria a uma menor difusão do não-solvente (NaOH) nas membranas com conseqüente baixa formação de poros.

Em contraste, na formação porosa em membranas de PVA/Ch obtidas pelo mesmo processo, mas com a adição de NaCl (Figuras 33 e 34), observa-se a junção da fase pobre do polímero, a qual ocorrerá antes da solidificação das paredes, acarretando na abertura ou colapso dos poros. Neste caso, ocorrerá a formação de pequenos e grandes poros com uma redução significativa na densificação da membrana¹⁹.



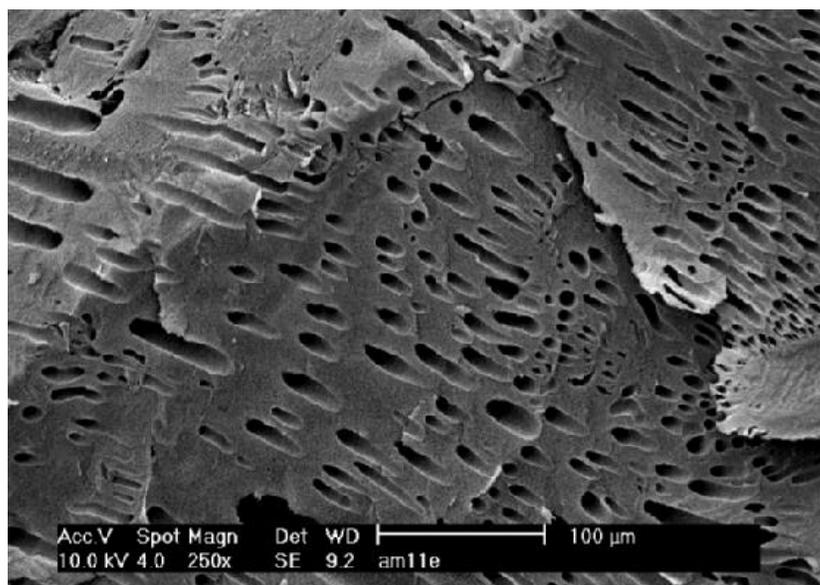
(A)



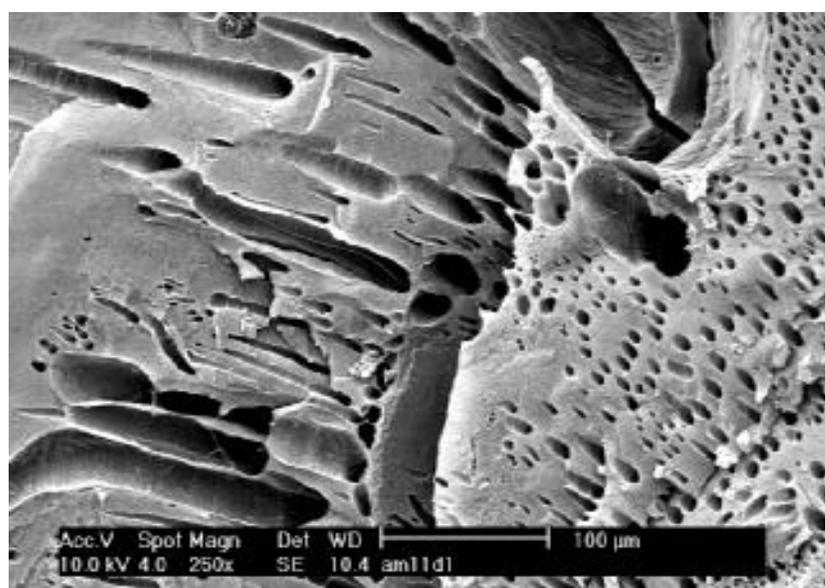
(B)

Figura 31. Micrografia MEV da blenda PVA/Ch sem adição de NaCl. % de PVA na blenda (m/m):

20% (A) e 30% (B).



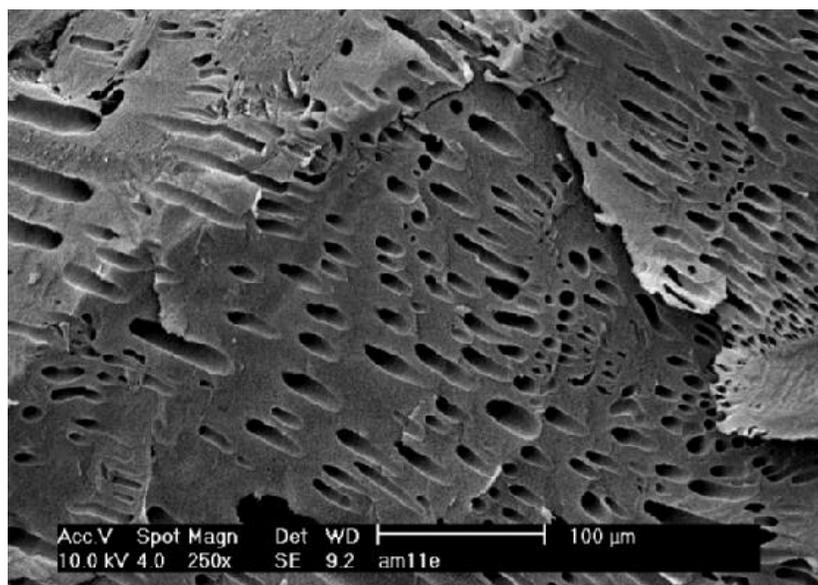
(A)



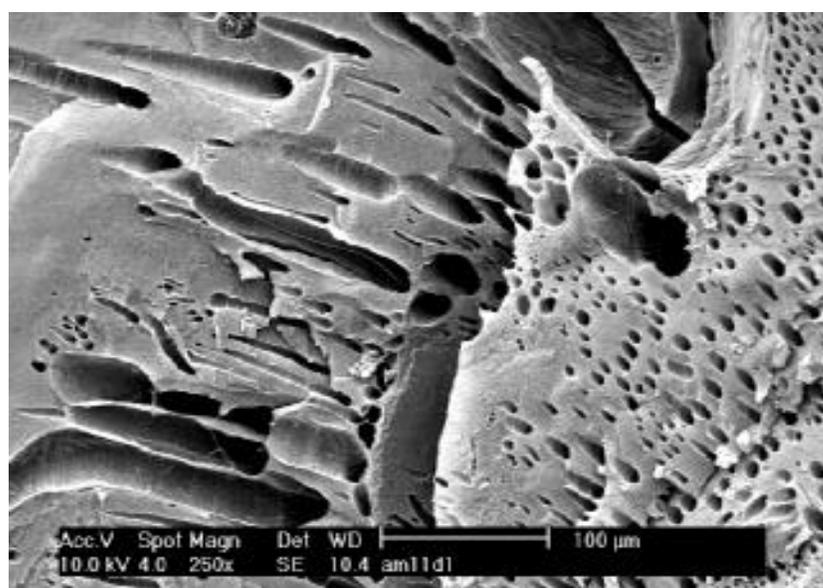
(B)

Figura 31. Micrografia MEV da blenda PVA/Ch sem adição de NaCl. % de PVA na blenda (m/m):

20% (A) e 30% (B).



(A)



(B)

Figura 31. Micrografia MEV da blenda PVA/Ch sem adição de NaCl. % de PVA na blenda (m/m):

20% (A) e 30% (B).

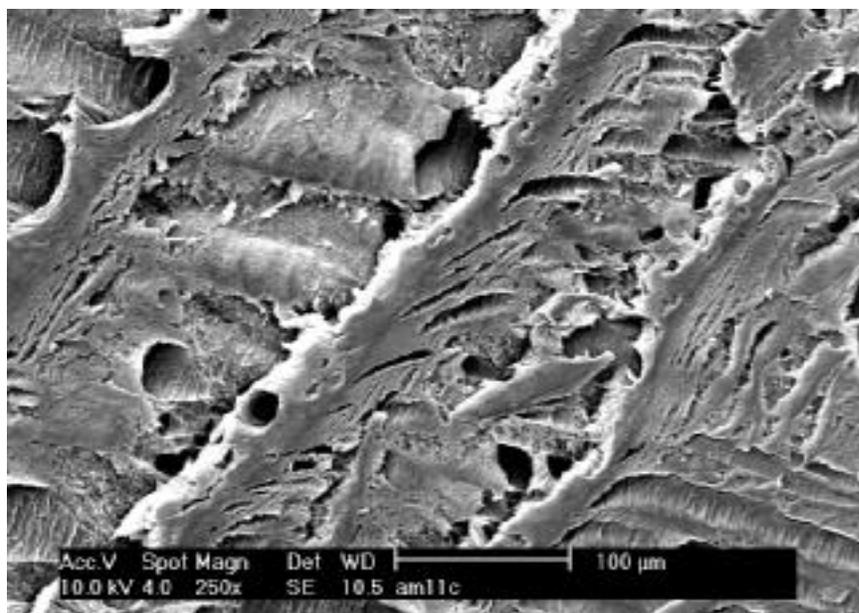


Figura 32. Micrografia MEV da blenda PVA/Ch sem adição de NaCl. % de PVA na blenda (m/m):
50%.

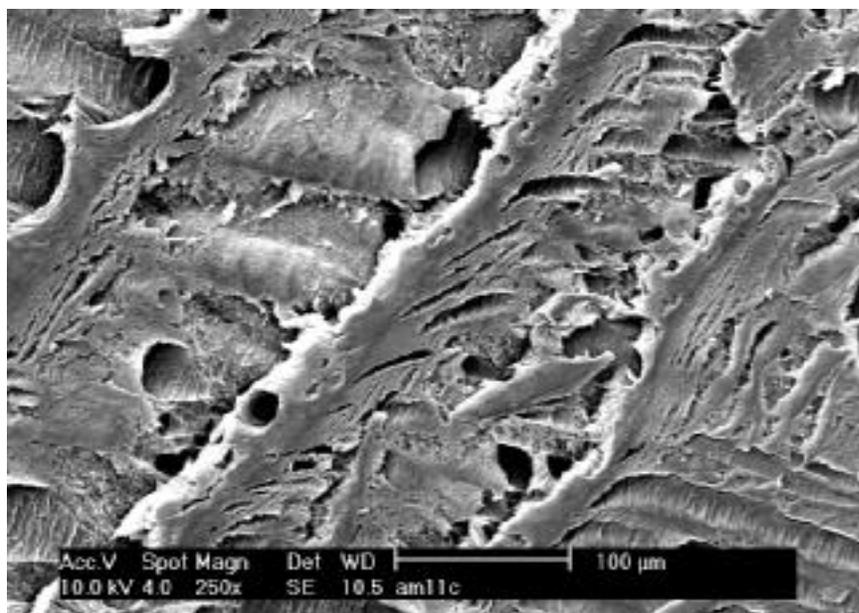


Figura 32. Micrografia MEV da blenda PVA/Ch sem adição de NaCl. % de PVA na blenda (m/m):
50%.

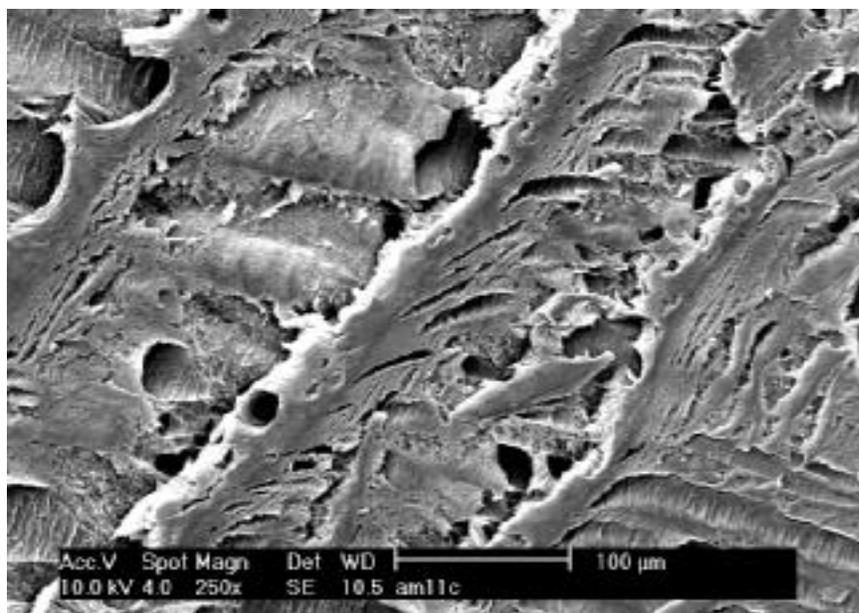
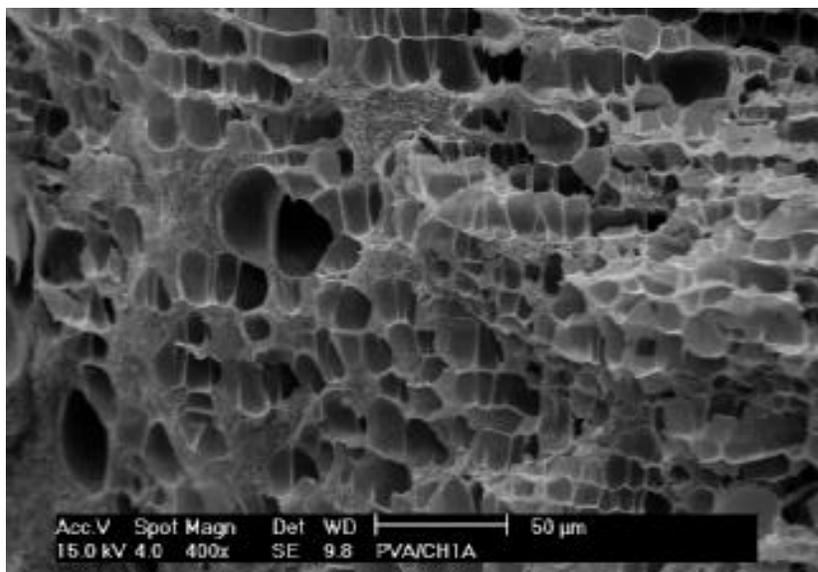
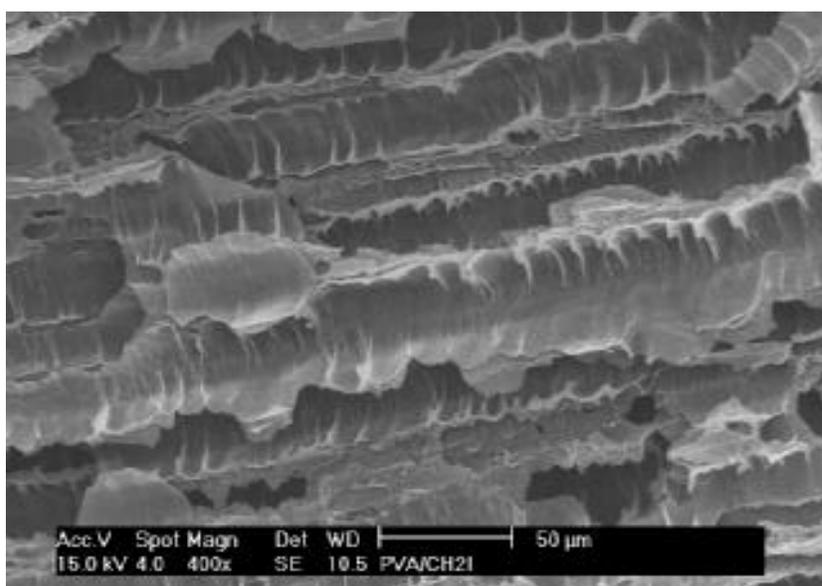


Figura 32. Micrografia MEV da blenda PVA/Ch sem adição de NaCl. % de PVA na blenda (m/m):
50%.

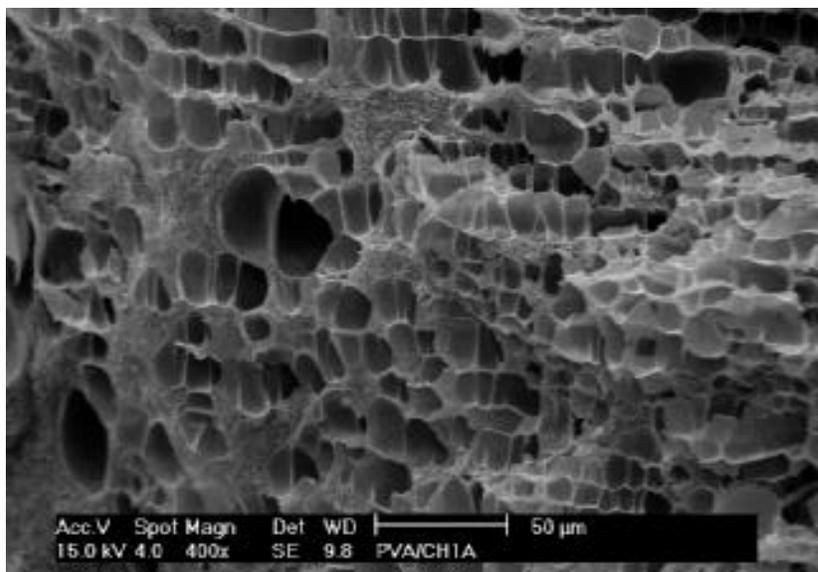


(A)

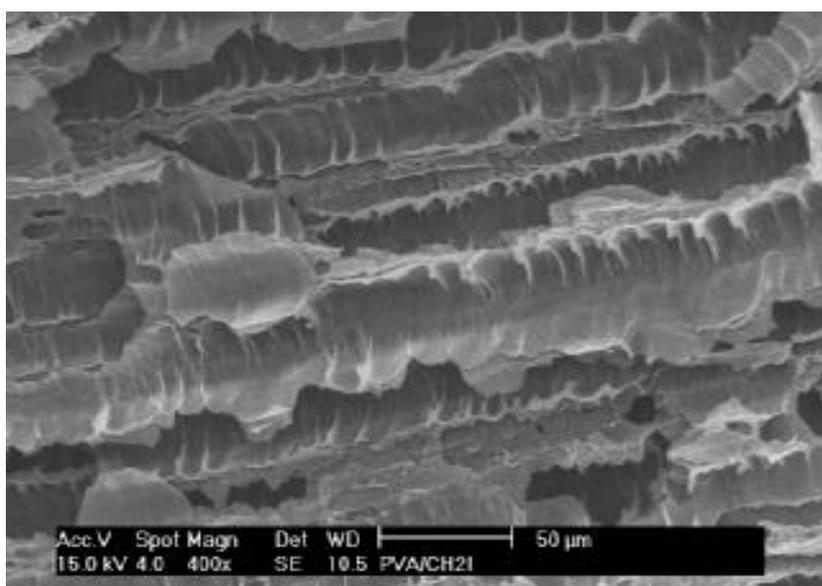


(B)

Figura 33. Micrografia MEV da blenda PVA/Ch com adição de NaCl. % de PVA na blenda (m/m):
20% (A) e 30% (B).

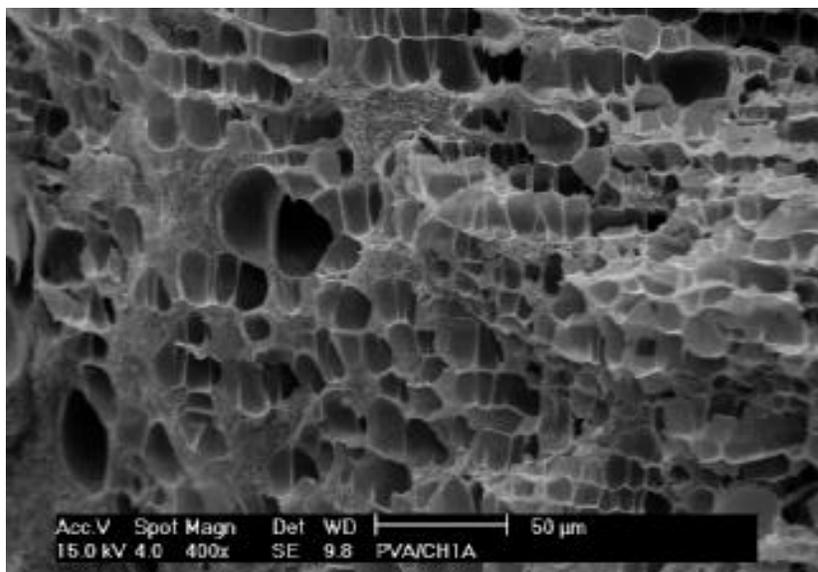


(A)

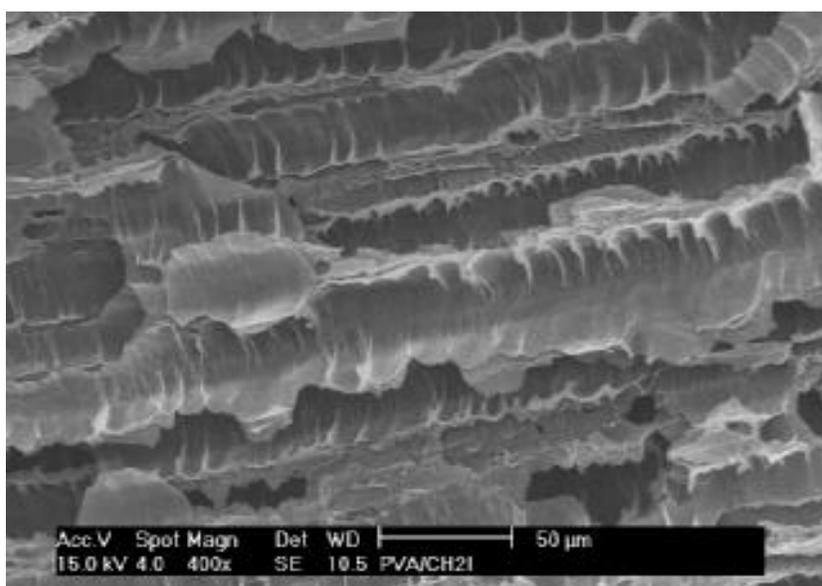


(B)

Figura 33. Micrografia MEV da blenda PVA/Ch com adição de NaCl. % de PVA na blenda (m/m):
20% (A) e 30% (B).



(A)



(B)

Figura 33. Micrografia MEV da blenda PVA/Ch com adição de NaCl. % de PVA na blenda (m/m):
20% (A) e 30% (B).

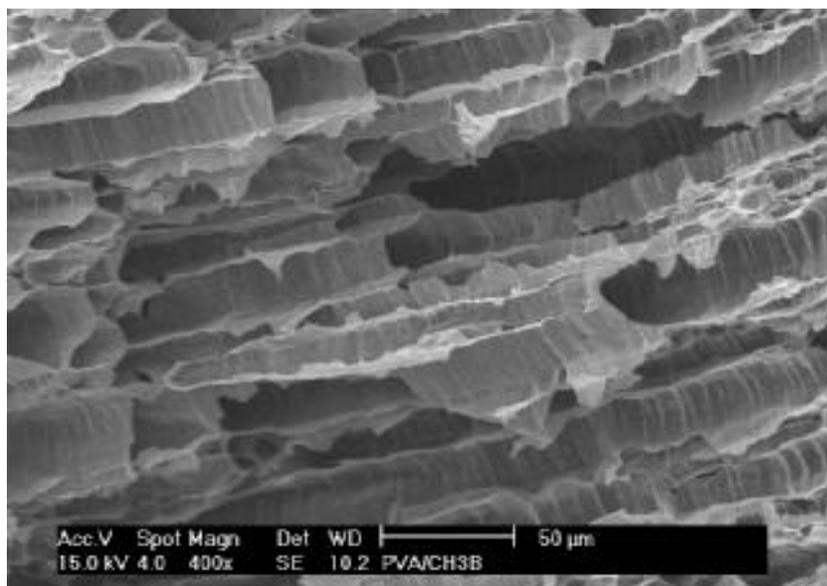


Figura 34. Micrografia MEV da blenda PVA/Ch com adição de NaCl. % PVA (m/m): 50%.

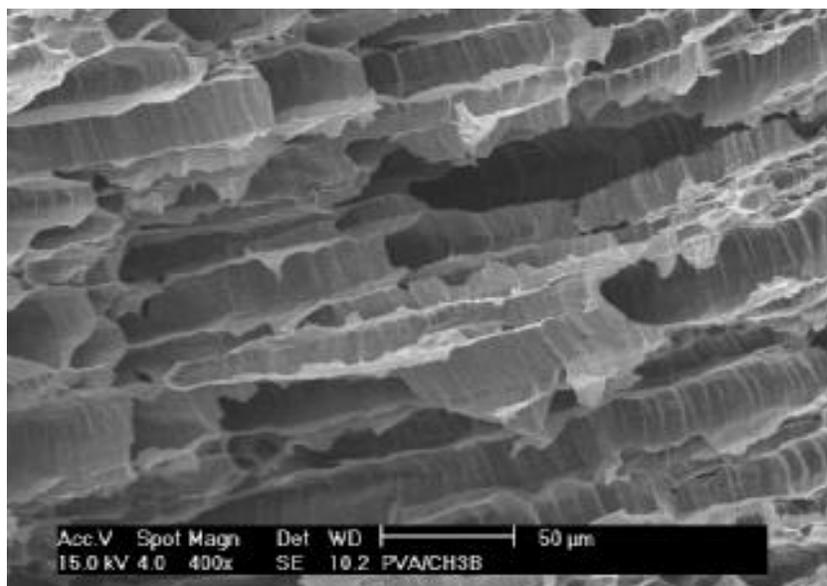


Figura 34. Micrografia MEV da blenda PVA/Ch com adição de NaCl. % PVA (m/m): 50%.

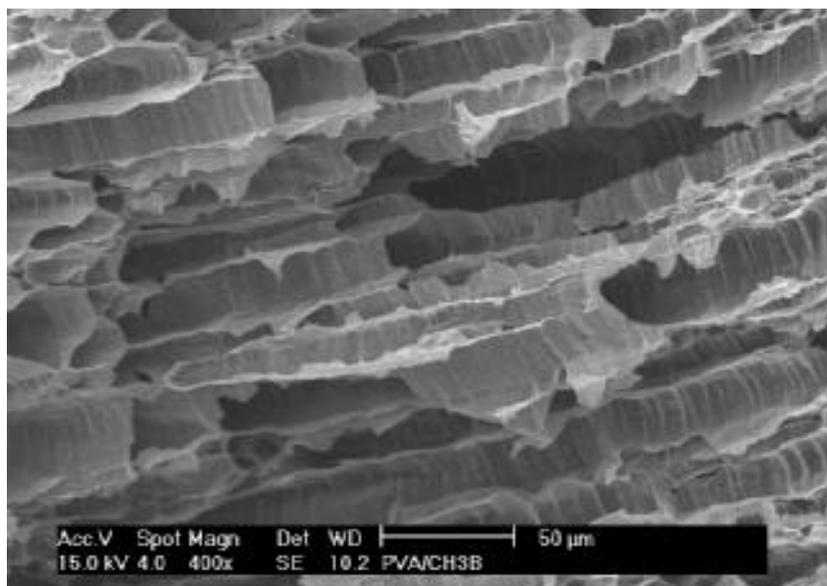


Figura 34. Micrografia MEV da blenda PVA/Ch com adição de NaCl. % PVA (m/m): 50%.

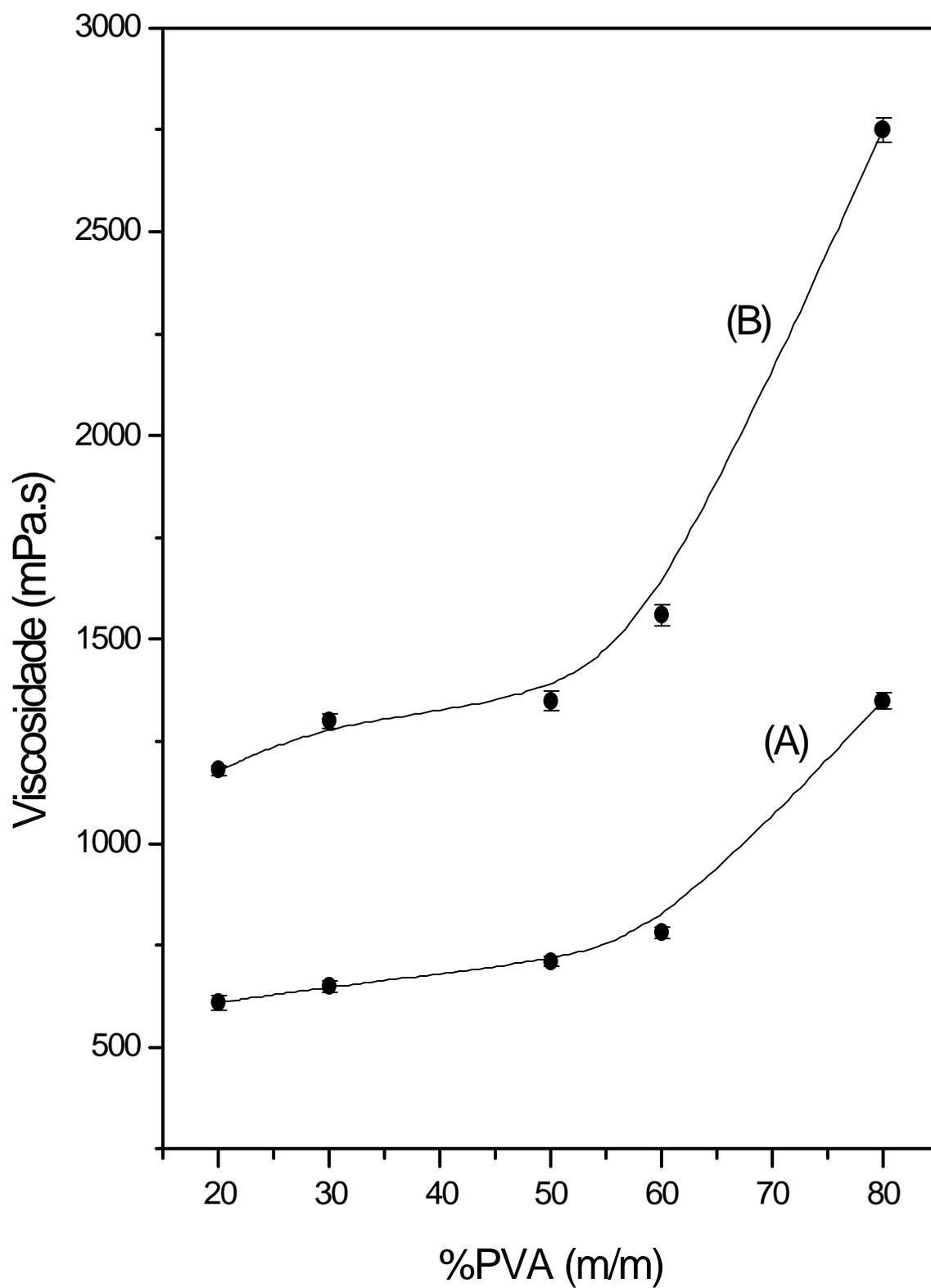


Figura 35. Viscosidade das soluções de PVA/Ch com adição de NaCl (A), sem NaCl (B).

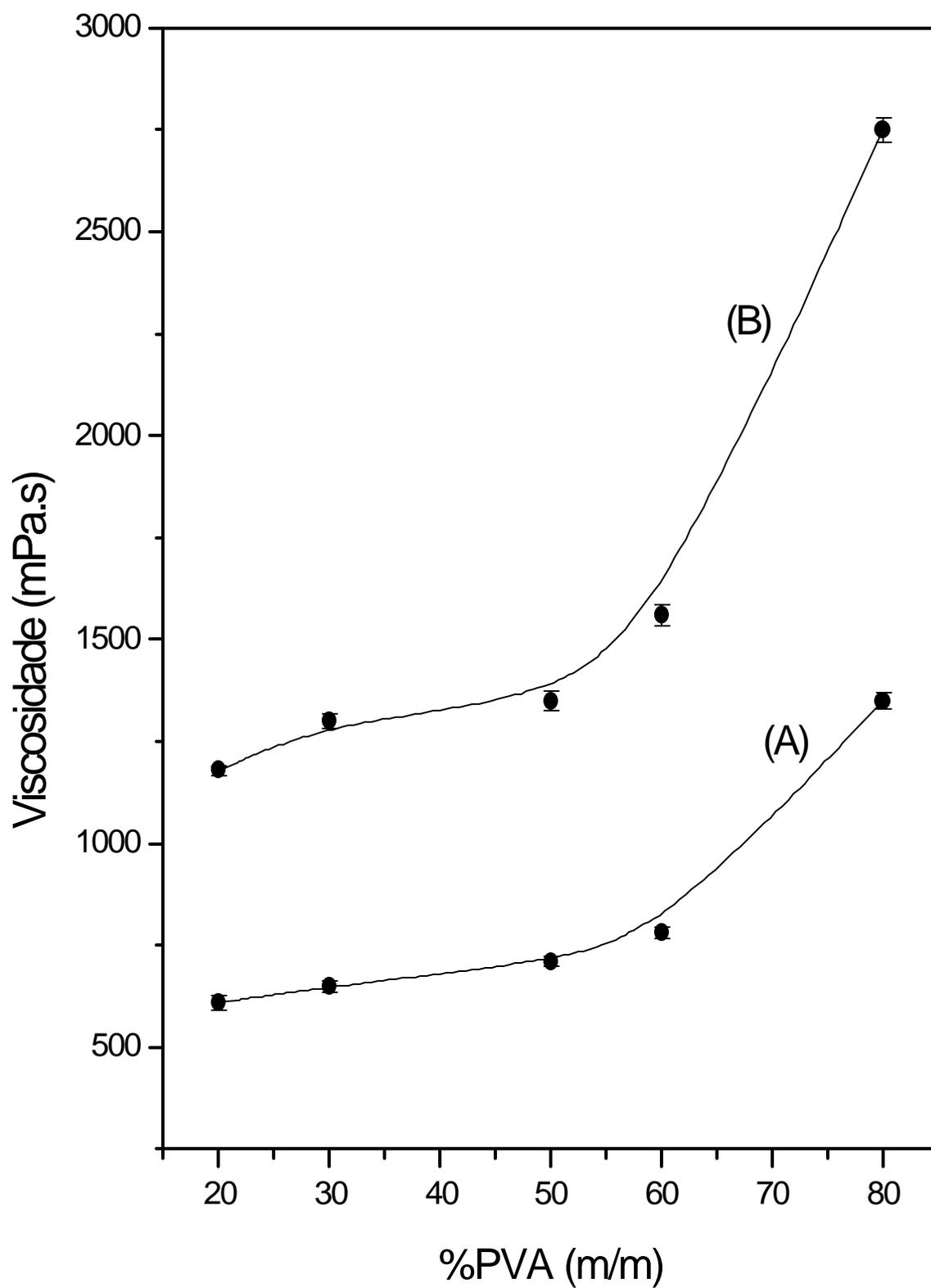


Figura 35. Viscosidade das soluções de PVA/Ch com adição de NaCl (A), sem NaCl (B).

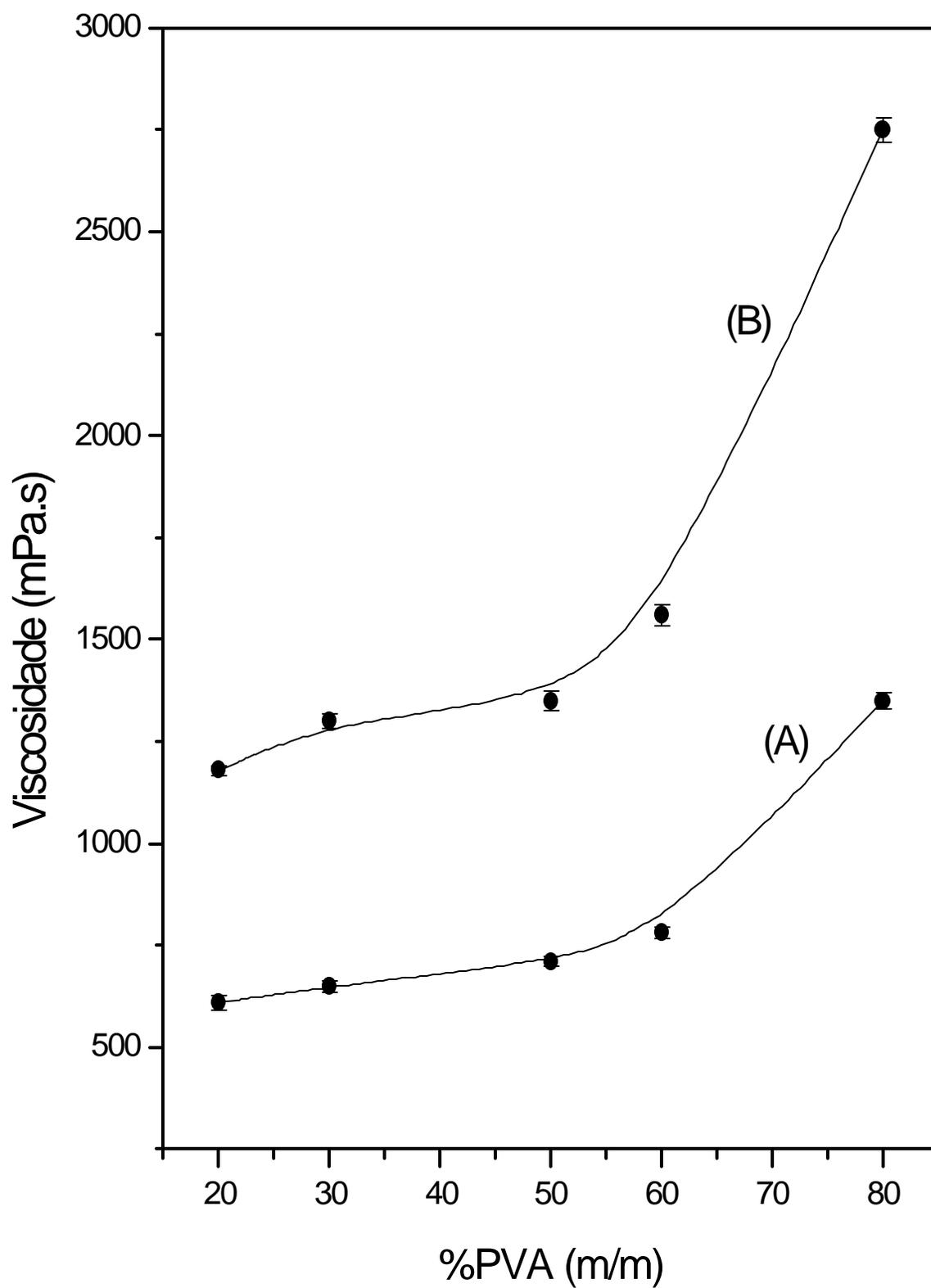


Figura 35. Viscosidade das soluções de PVA/Ch com adição de NaCl (A), sem NaCl (B).

5.1.4. Propriedades Mecânicas do Hidrogel PVA/Ch

A partir dos gráficos de força aplicada *versus* tempo, como demonstrado na Figura 21, construiu-se as curvas, deformação *versus* força aplicada, para análise de comportamento elástico das membranas de PVA e Ch.

A Figura 36 ilustra a deformação elástica em função da metodologia empregada para a obtenção das blendas PVA/Ch com conteúdo de PVA diferenciado. Observa-se que as membranas possuem uma resposta elástica não linear em função da força exercida. O incremento na região de 5-10 MPa observado na Figura 36 pode indicar a existência de uma fase cristalina na blenda PVA/Ch preparada pela técnica de evaporação do solvente. Quanto às membranas PVA/Ch preparadas pela separação de fase ou seja, Figuras 36 B e C; a elevada deformação na citada região de tensão pode estar associada à microestrutura da blenda de PVA/Ch, conforme mostrado na micrografia MEV, (Figura 37). Tal estrutura se comportaria como “vigas de sustentação” que manteria uma resposta elástica à força aplicada.

O módulo de elasticidade das blendas PVA/Ch obtidas com e sem a adição de NaCl e, a membrana obtida pela evaporação do solvente PVA/Ch_{CO} é mostrada na Figura 38. Observa-se que o módulo de elasticidade sofre uma mudança significativa em função da técnica de preparação da membrana.

A membrana de PVA/Ch obtida pela técnica de separação de fase com a adição de NaCl apresenta o menor módulo de elasticidade relativamente às membranas de PVA/Ch sem adição de NaCl e preparadas pela técnica de evaporação do solvente, respectivamente. Esta observação experimental pode ser devido à ausência de poros bem como a possível formação de uma matriz essencialmente amorfa de PVA/Ch preparada pela técnica de “casting-out”. Observou-se que o módulo de elasticidade obedece a seqüência:

$$\tilde{O}_{\text{PVA/Ch com NaCl}} < \tilde{O}_{\text{PVA/Ch sem NaCl}} < \tilde{O}_{\text{PVA/Ch co}}$$

5.1.4. Propriedades Mecânicas do Hidrogel PVA/Ch

A partir dos gráficos de força aplicada *versus* tempo, como demonstrado na Figura 21, construiu-se as curvas, deformação *versus* força aplicada, para análise de comportamento elástico das membranas de PVA e Ch.

A Figura 36 ilustra a deformação elástica em função da metodologia empregada para a obtenção das blendas PVA/Ch com conteúdo de PVA diferenciado. Observa-se que as membranas possuem uma resposta elástica não linear em função da força exercida. O incremento na região de 5-10 MPa observado na Figura 36 pode indicar a existência de uma fase cristalina na blenda PVA/Ch preparada pela técnica de evaporação do solvente. Quanto às membranas PVA/Ch preparadas pela separação de fase ou seja, Figuras 36 B e C; a elevada deformação na citada região de tensão pode estar associada à microestrutura da blenda de PVA/Ch, conforme mostrado na micrografia MEV, (Figura 37). Tal estrutura se comportaria como “vigas de sustentação” que manteria uma resposta elástica à força aplicada.

O módulo de elasticidade das blendas PVA/Ch obtidas com e sem a adição de NaCl e, a membrana obtida pela evaporação do solvente PVA/Ch_{CO} é mostrada na Figura 38. Observa-se que o módulo de elasticidade sofre uma mudança significativa em função da técnica de preparação da membrana.

A membrana de PVA/Ch obtida pela técnica de separação de fase com a adição de NaCl apresenta o menor módulo de elasticidade relativamente às membranas de PVA/Ch sem adição de NaCl e preparadas pela técnica de evaporação do solvente, respectivamente. Esta observação experimental pode ser devido à ausência de poros bem como a possível formação de uma matriz essencialmente amorfa de PVA/Ch preparada pela técnica de “casting-out”. Observou-se que o módulo de elasticidade obedece a seqüência:

$$\tilde{O}_{\text{PVA/Ch com NaCl}} < \tilde{O}_{\text{PVA/Ch sem NaCl}} < \tilde{O}_{\text{PVA/Ch co}}$$

5.1.4. Propriedades Mecânicas do Hidrogel PVA/Ch

A partir dos gráficos de força aplicada *versus* tempo, como demonstrado na Figura 21, construiu-se as curvas, deformação *versus* força aplicada, para análise de comportamento elástico das membranas de PVA e Ch.

A Figura 36 ilustra a deformação elástica em função da metodologia empregada para a obtenção das blendas PVA/Ch com conteúdo de PVA diferenciado. Observa-se que as membranas possuem uma resposta elástica não linear em função da força exercida. O incremento na região de 5-10 MPa observado na Figura 36 pode indicar a existência de uma fase cristalina na blenda PVA/Ch preparada pela técnica de evaporação do solvente. Quanto às membranas PVA/Ch preparadas pela separação de fase ou seja, Figuras 36 B e C; a elevada deformação na citada região de tensão pode estar associada à microestrutura da blenda de PVA/Ch, conforme mostrado na micrografia MEV, (Figura 37). Tal estrutura se comportaria como “vigas de sustentação” que manteria uma resposta elástica à força aplicada.

O módulo de elasticidade das blendas PVA/Ch obtidas com e sem a adição de NaCl e, a membrana obtida pela evaporação do solvente PVA/Ch_{CO} é mostrada na Figura 38. Observa-se que o módulo de elasticidade sofre uma mudança significativa em função da técnica de preparação da membrana.

A membrana de PVA/Ch obtida pela técnica de separação de fase com a adição de NaCl apresenta o menor módulo de elasticidade relativamente às membranas de PVA/Ch sem adição de NaCl e preparadas pela técnica de evaporação do solvente, respectivamente. Esta observação experimental pode ser devido à ausência de poros bem como a possível formação de uma matriz essencialmente amorfa de PVA/Ch preparada pela técnica de “casting-out”. Observou-se que o módulo de elasticidade obedece a seqüência:

$$\tilde{O}_{\text{PVA/Ch com NaCl}} < \tilde{O}_{\text{PVA/Ch sem NaCl}} < \tilde{O}_{\text{PVA/Ch co}}$$

Ressalta-se que a seqüência observada no incremento do módulo de elasticidade está de acordo com as micrografias MEV ou seja, as membranas de PVA/Ch preparadas pela adição de NaCl apresentam microestrutura de macroporos interconectados que em meio fisiológico, apresentam baixa resistência mecânica. Por outro lado, as membranas de PVA/Ch preparadas sem a adição de NaCl apresentam uma microestrutura que tende à formação de microporos, sendo esta mais densa e portanto com maior módulo de elasticidade, como observado experimentalmente.

Ressalta-se que a seqüência observada no incremento do módulo de elasticidade está de acordo com as micrografias MEV ou seja, as membranas de PVA/Ch preparadas pela adição de NaCl apresentam microestrutura de macroporos interconectados que em meio fisiológico, apresentam baixa resistência mecânica. Por outro lado, as membranas de PVA/Ch preparadas sem a adição de NaCl apresentam uma microestrutura que tende à formação de microporos, sendo esta mais densa e portanto com maior módulo de elasticidade, como observado experimentalmente.

Ressalta-se que a seqüência observada no incremento do módulo de elasticidade está de acordo com as micrografias MEV ou seja, as membranas de PVA/Ch preparadas pela adição de NaCl apresentam microestrutura de macroporos interconectados que em meio fisiológico, apresentam baixa resistência mecânica. Por outro lado, as membranas de PVA/Ch preparadas sem a adição de NaCl apresentam uma microestrutura que tende à formação de microporos, sendo esta mais densa e portanto com maior módulo de elasticidade, como observado experimentalmente.

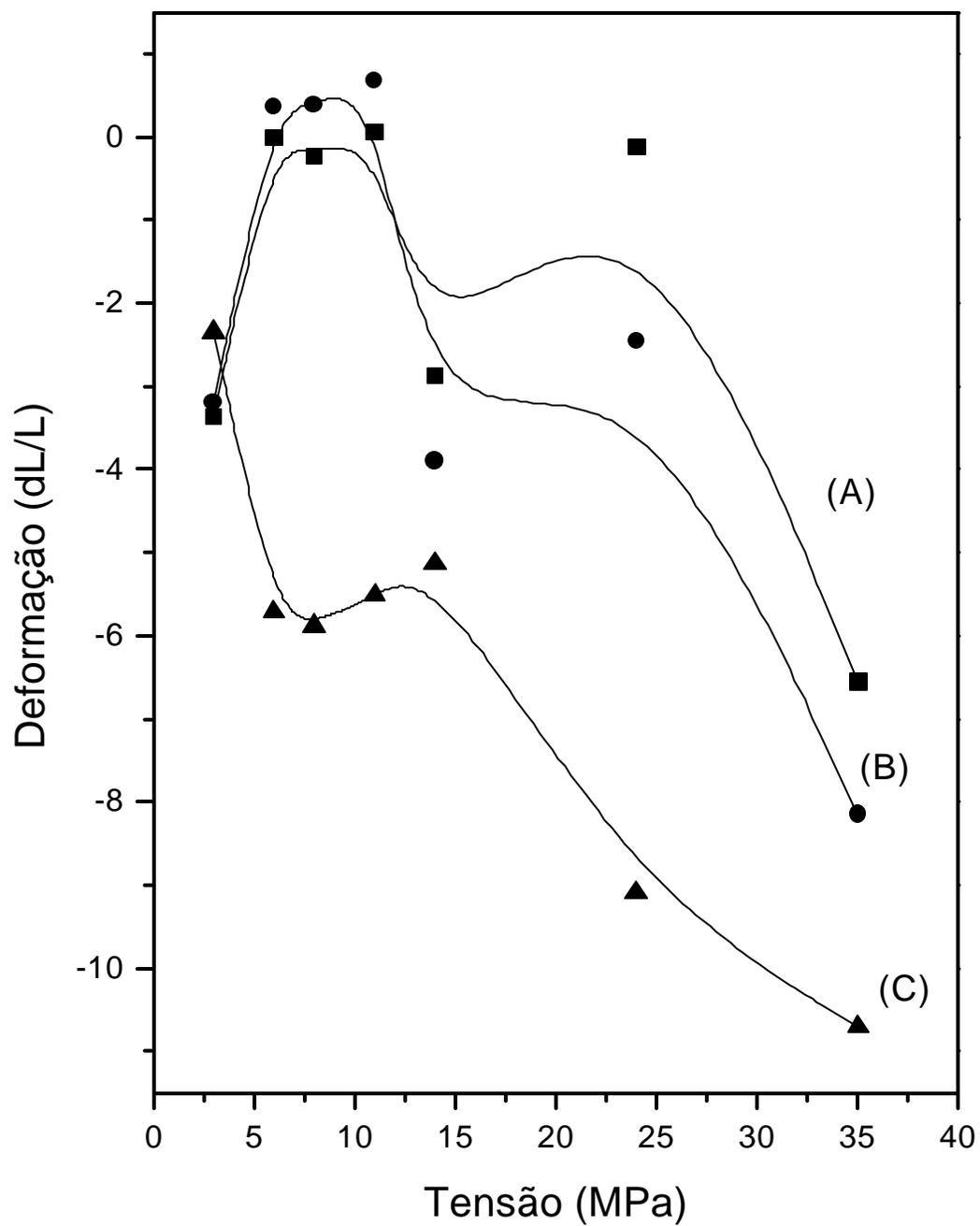


Figura 36. Deformação *versus* % Tensão das blendas PVA/Ch obtidas pelo processo de evaporação de solvente (A), pela técnica de separação de fase sem adição de NaCl (B) e com adição de NaCl (C). % PVA (m/m): 50%.

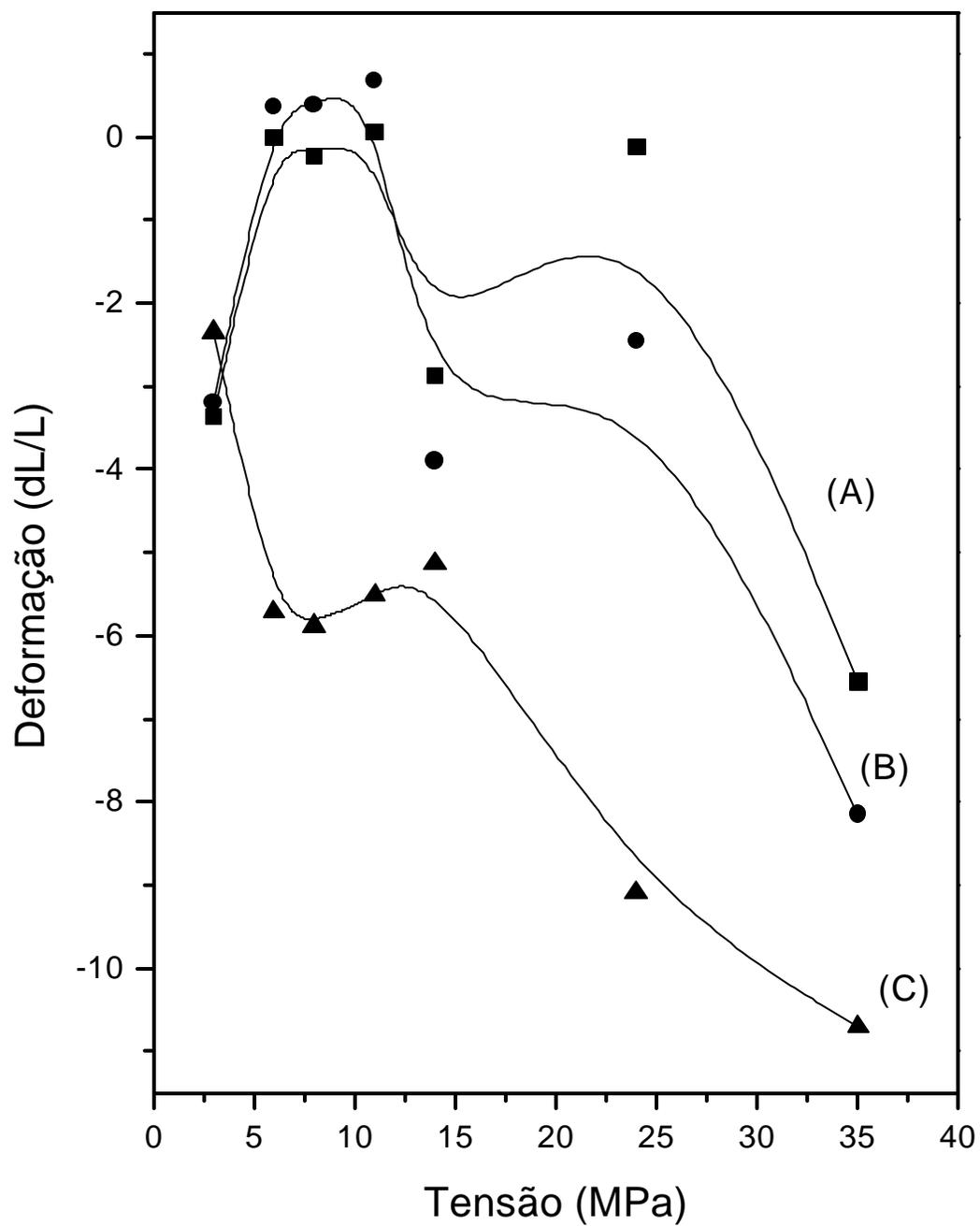


Figura 36. Deformação *versus* % Tensão das blendas PVA/Ch obtidas pelo processo de evaporação de solvente (A), pela técnica de separação de fase sem adição de NaCl (B) e com adição de NaCl (C). % PVA (m/m): 50%.

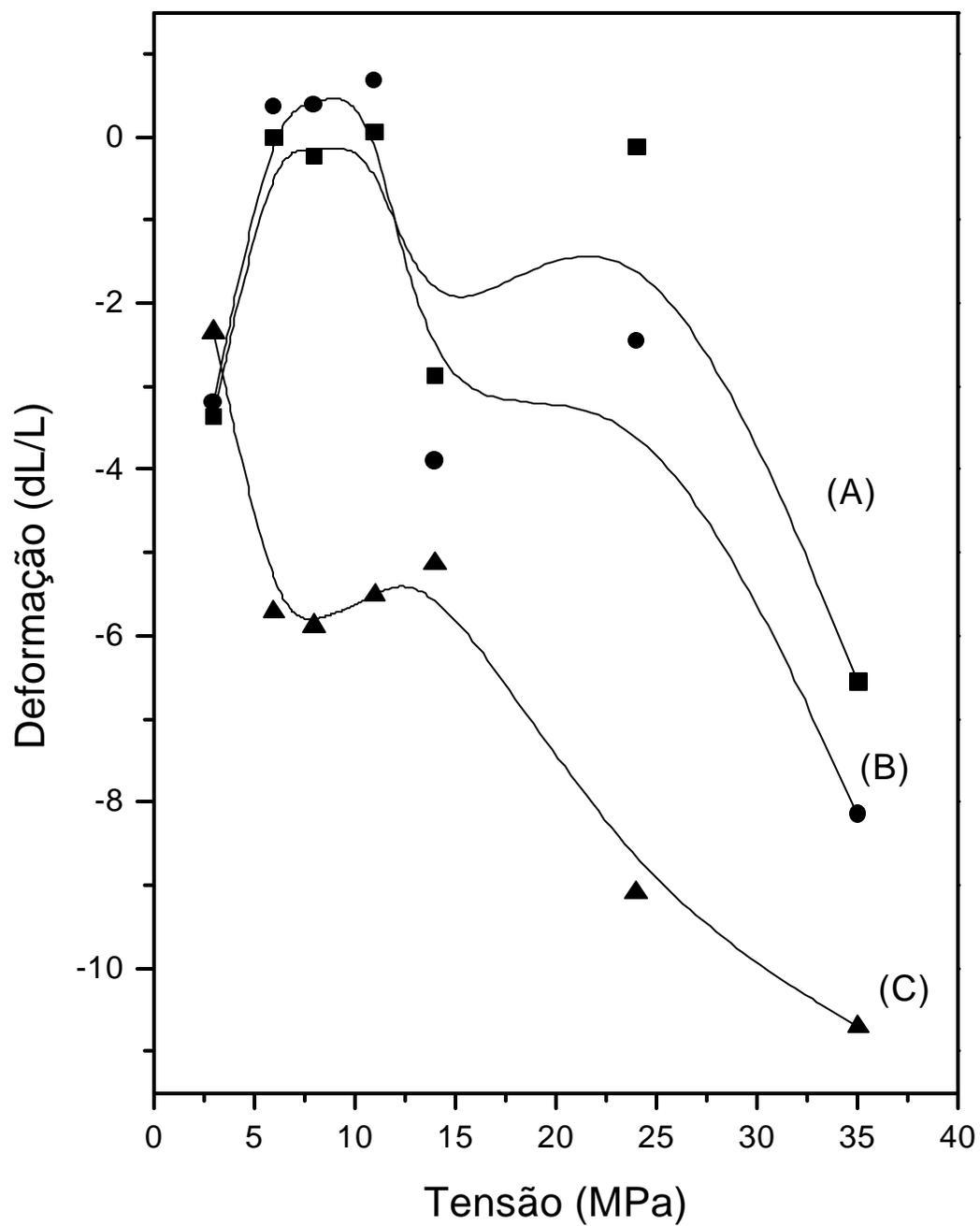
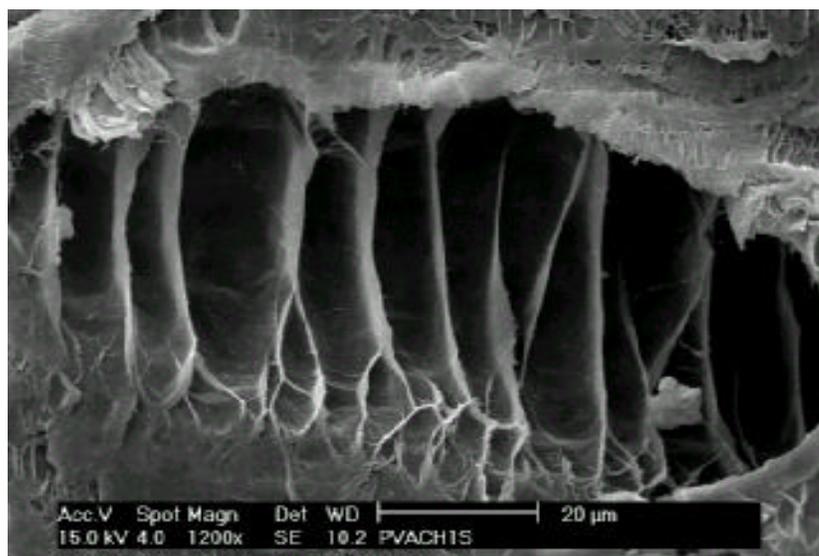
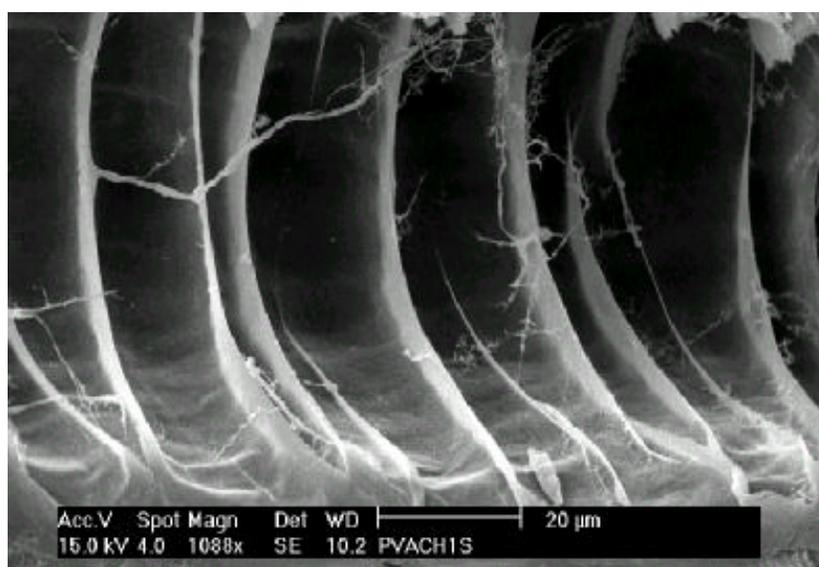


Figura 36. Deformação *versus* % Tensão das blendas PVA/Ch obtidas pelo processo de evaporação de solvente (A), pela técnica de separação de fase sem adição de NaCl (B) e com adição de NaCl (C). % PVA (m/m): 50%.

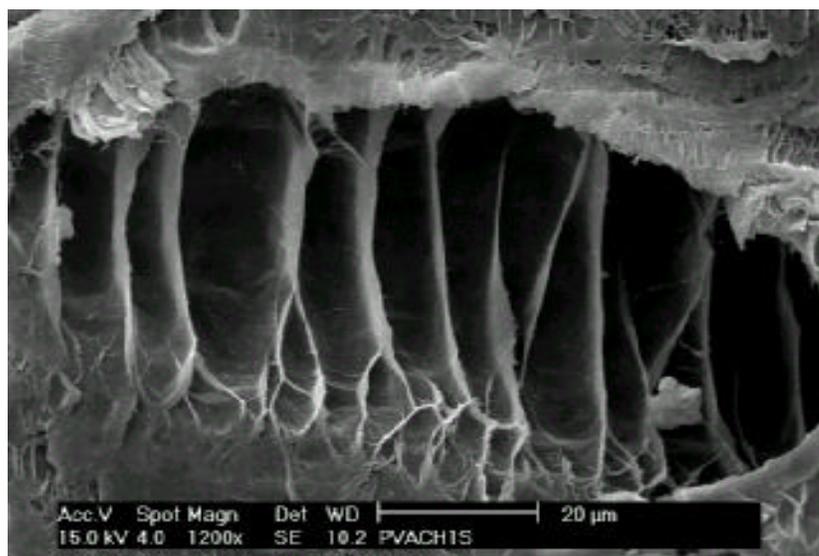


(A)

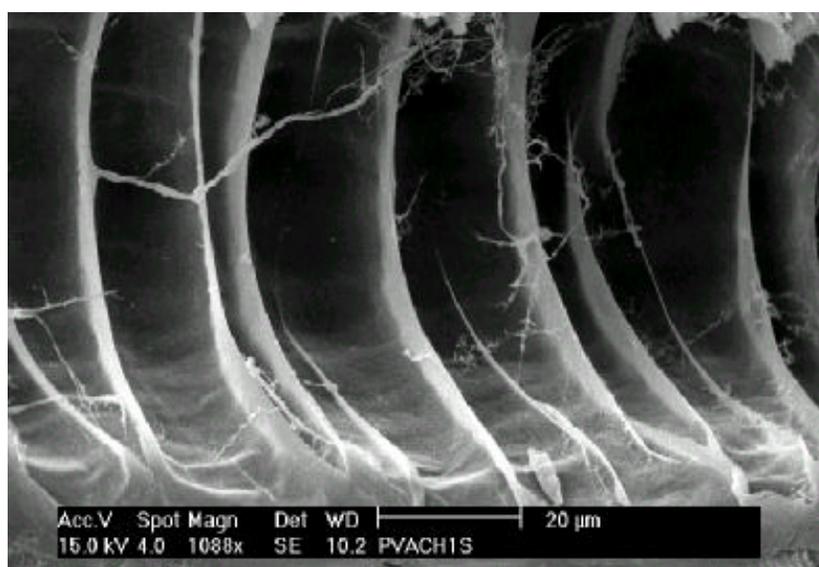


(B)

Figura 37. Micrografia MEV de detalhe ampliado da blenda PVA/Ch com adição de NaCl. % PVA (m/m): 20% (A) e 50% (B).

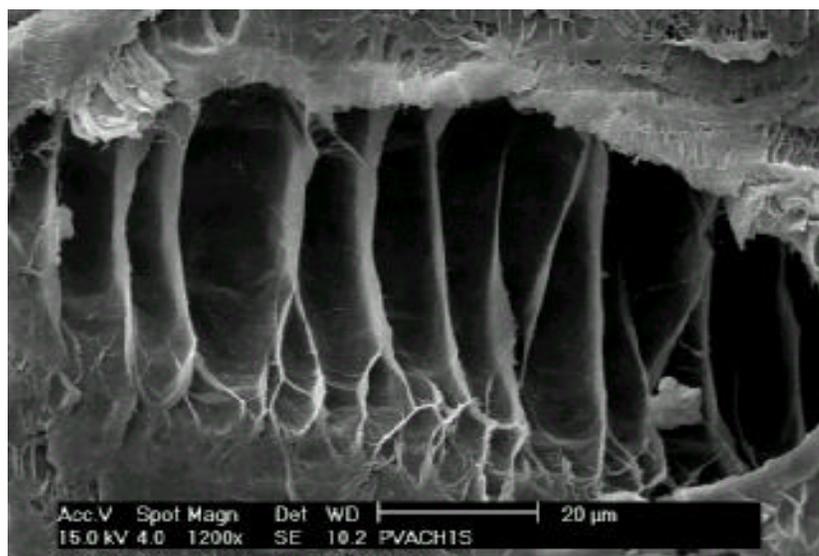


(A)

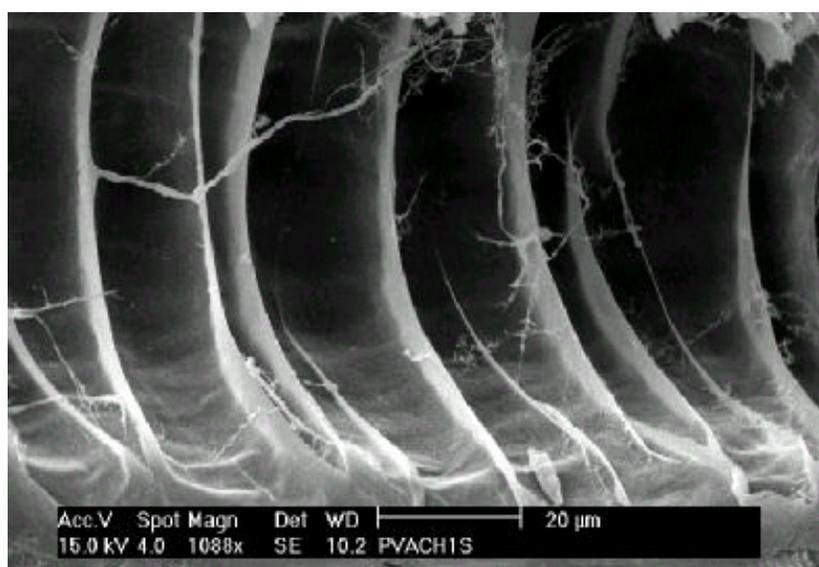


(B)

Figura 37. Micrografia MEV de detalhe ampliado da blenda PVA/Ch com adição de NaCl. % PVA (m/m): 20% (A) e 50% (B).



(A)



(B)

Figura 37. Micrografia MEV de detalhe ampliado da blenda PVA/Ch com adição de NaCl. % PVA (m/m): 20% (A) e 50% (B).

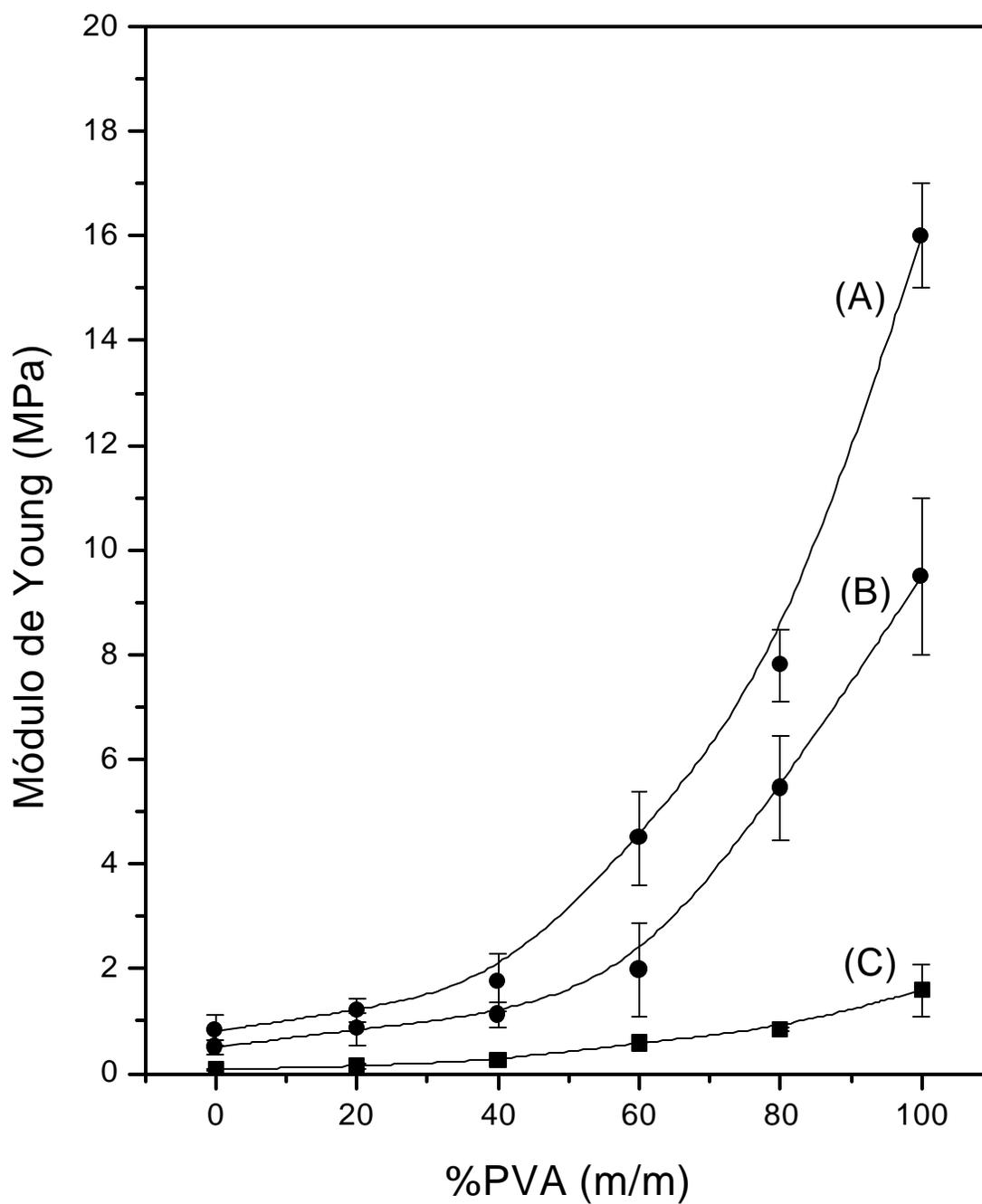


Figura 38. Módulo de elasticidade das membranas de PVA/Ch obtidas pela técnica de separação de fase com a adição de NaCl (C), sem adição de NaCl (B), e evaporação do solvente (A).

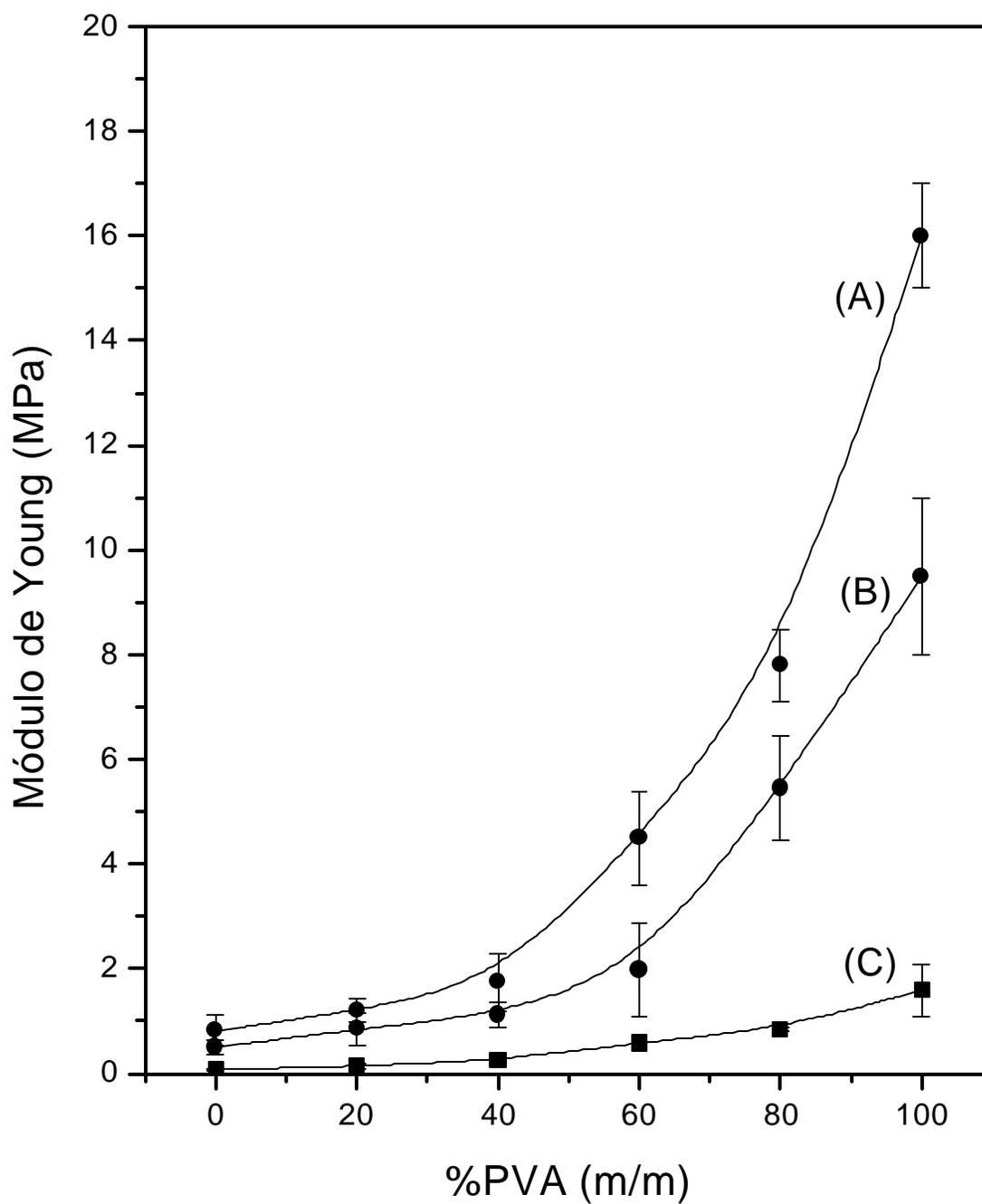


Figura 38. Módulo de elasticidade das membranas de PVA/Ch obtidas pela técnica de separação de fase com a adição de NaCl (C), sem adição de NaCl (B), e evaporação do solvente (A).

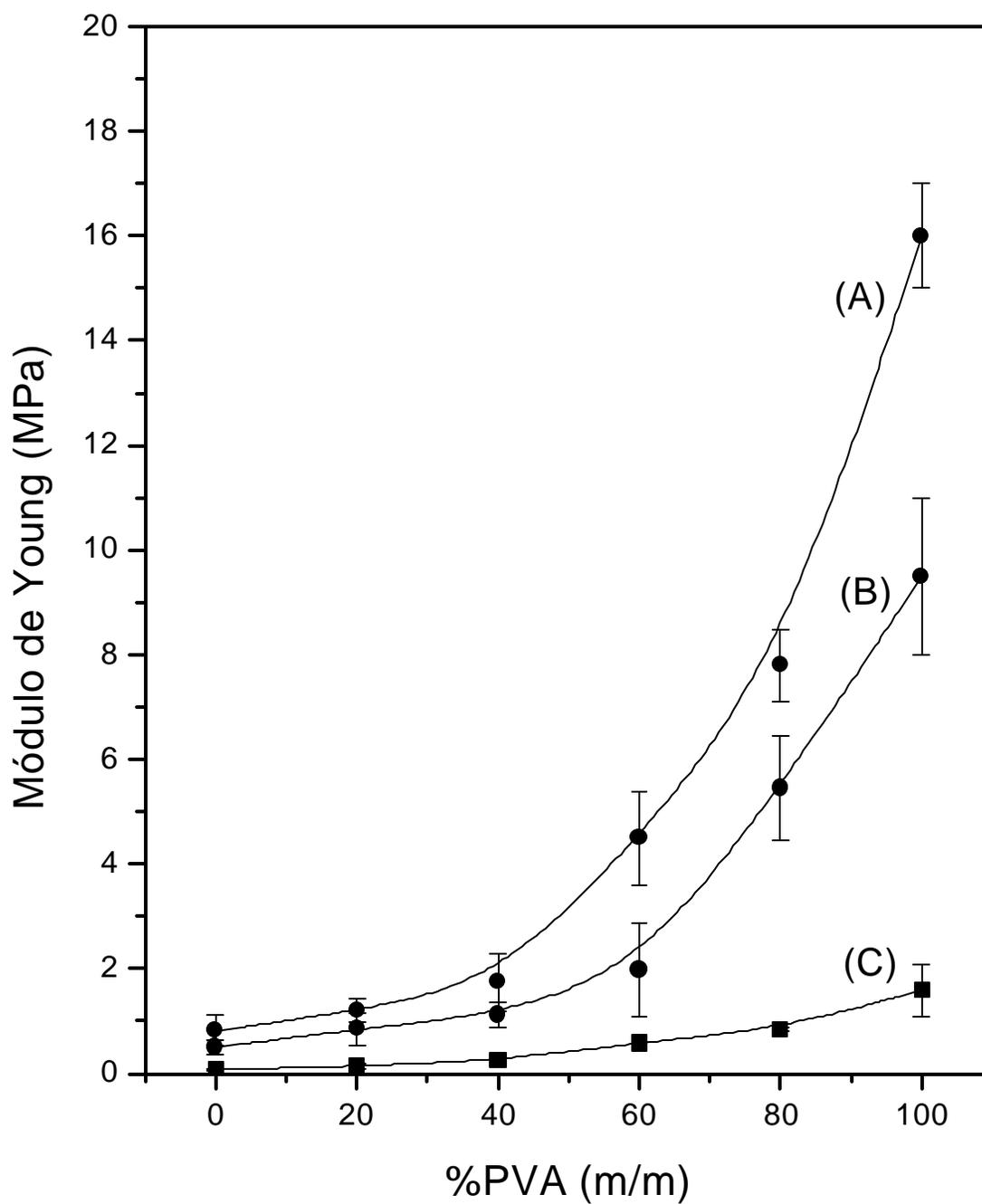


Figura 38. Módulo de elasticidade das membranas de PVA/Ch obtidas pela técnica de separação de fase com a adição de NaCl (C), sem adição de NaCl (B), e evaporação do solvente (A).

5.1.5. Ângulo de Contato

Um parâmetro importante que determina certas propriedades das superfícies poliméricas é a tensão crítica ou, energia livre de superfície (γ_c). A energia livre de superfície de um material é avaliada na intenção de se prever uma possível resposta da interação da superfície polimérica com o tecido biológico. Esta energia pode ser modificada de acordo com a composição química do material. A energia livre de superfície de sólidos γ_{so} varia entre 500 a 5000 ergs/cm² para materiais como sílica e metais, 25 - 100 ergs/cm² para os polímeros orgânicos e abaixo de 5 ergs/cm² para monocamadas orgânicas orientadas.

Quando uma gota de água (ou outro líquido qualquer) é colocada sobre uma superfície sólida plana , ela poderá espalhar-se completamente sobre toda a superfície ou, permanecer como uma gota com um certo ângulo de contato com a superfície sólida, como ilustrado na Figura 22. Neste caso, supondo que as forças superficiais podem ser representadas por tensões superficiais, atuando na direção das superfícies, as componentes horizontais dessas tensões podem ser representadas pela equação de Young-Dupré:

$$g_c = g_L (1 + \cos \theta)$$

onde g_c , g_L e θ representam a energia livre de superfície, tensão superficial do líquido e ângulo de contato, respectivamente. A molhabilidade da superfície ocorrerá quando $\theta = 0$ ou, $\cos \theta = 1$. Quando um gráfico de $\cos \theta$ versus g_L para alguns líquidos é construído, o intercepto em $\cos \theta = 1$ fornece diretamente a energia livre de superfície do sólido. Embora possua algumas limitações, a metodologia de Zisman (como é denominado o gráfico de $\cos \theta$ versus g_L) foi utilizada para o cálculo da energia livre de superfície das blendas de PVA/Ch.

As Figuras 39 – 42 mostram os gráficos de Zisman de $\cos \theta$ versus g_L para membranas de PVA e as blendas PVA/Ch com as composições em porcentual de PVA (m/m) iguais a 20%, 30% e 50%, respectivamente.

5.1.5. Ângulo de Contato

Um parâmetro importante que determina certas propriedades das superfícies poliméricas é a tensão crítica ou, energia livre de superfície (γ_c). A energia livre de superfície de um material é avaliada na intenção de se prever uma possível resposta da interação da superfície polimérica com o tecido biológico. Esta energia pode ser modificada de acordo com a composição química do material. A energia livre de superfície de sólidos γ_{so} varia entre 500 a 5000 ergs/cm² para materiais como sílica e metais, 25 - 100 ergs/cm² para os polímeros orgânicos e abaixo de 5 ergs/cm² para monocamadas orgânicas orientadas.

Quando uma gota de água (ou outro líquido qualquer) é colocada sobre uma superfície sólida plana , ela poderá espalhar-se completamente sobre toda a superfície ou, permanecer como uma gota com um certo ângulo de contato com a superfície sólida, como ilustrado na Figura 22. Neste caso, supondo que as forças superficiais podem ser representadas por tensões superficiais, atuando na direção das superfícies, as componentes horizontais dessas tensões podem ser representadas pela equação de Young-Dupré:

$$g_c = g_L (1 + \cos \theta)$$

onde g_c , g_L e θ representam a energia livre de superfície, tensão superficial do líquido e ângulo de contato, respectivamente. A molhabilidade da superfície ocorrerá quando $\theta = 0$ ou, $\cos \theta = 1$. Quando um gráfico de $\cos \theta$ versus g_L para alguns líquidos é construído, o intercepto em $\cos \theta = 1$ fornece diretamente a energia livre de superfície do sólido. Embora possua algumas limitações, a metodologia de Zisman (como é denominado o gráfico de $\cos \theta$ versus g_L) foi utilizada para o cálculo da energia livre de superfície das blendas de PVA/Ch.

As Figuras 39 – 42 mostram os gráficos de Zisman de $\cos \theta$ versus g_L para membranas de PVA e as blendas PVA/Ch com as composições em porcentual de PVA (m/m) iguais a 20%, 30% e 50%, respectivamente.

5.1.5. Ângulo de Contato

Um parâmetro importante que determina certas propriedades das superfícies poliméricas é a tensão crítica ou, energia livre de superfície (γ_c). A energia livre de superfície de um material é avaliada na intenção de se prever uma possível resposta da interação da superfície polimérica com o tecido biológico. Esta energia pode ser modificada de acordo com a composição química do material. A energia livre de superfície de sólidos γ_{so} varia entre 500 a 5000 ergs/cm² para materiais como sílica e metais, 25 - 100 ergs/cm² para os polímeros orgânicos e abaixo de 5 ergs/cm² para monocamadas orgânicas orientadas.

Quando uma gota de água (ou outro líquido qualquer) é colocada sobre uma superfície sólida plana , ela poderá espalhar-se completamente sobre toda a superfície ou, permanecer como uma gota com um certo ângulo de contato com a superfície sólida, como ilustrado na Figura 22. Neste caso, supondo que as forças superficiais podem ser representadas por tensões superficiais, atuando na direção das superfícies, as componentes horizontais dessas tensões podem ser representadas pela equação de Young-Dupré:

$$g_c = g_L (1 + \cos \theta)$$

onde g_c , g_L e θ representam a energia livre de superfície, tensão superficial do líquido e ângulo de contato, respectivamente. A molhabilidade da superfície ocorrerá quando $\theta = 0$ ou, $\cos \theta = 1$. Quando um gráfico de $\cos \theta$ versus g_L para alguns líquidos é construído, o intercepto em $\cos \theta = 1$ fornece diretamente a energia livre de superfície do sólido. Embora possua algumas limitações, a metodologia de Zisman (como é denominado o gráfico de $\cos \theta$ versus g_L) foi utilizada para o cálculo da energia livre de superfície das blendas de PVA/Ch.

As Figuras 39 – 42 mostram os gráficos de Zisman de $\cos \theta$ versus g_L para membranas de PVA e as blendas PVA/Ch com as composições em porcentual de PVA (m/m) iguais a 20%, 30% e 50%, respectivamente.

Pode-se observar nas Figuras 39-42 uma redução linear do ângulo de contato ($\cos \theta$) com o aumento de tensão de superfície do líquido (γ_L).

A Figura 43 (obtida a partir das Figuras 39 – 42) mostra a variação da energia livre de superfície das membranas de PVA/Ch em função do percentual de PVA na blenda. Observa-se um incremento de PVA até um percentual de 40% m/m a partir do qual a energia livre de superfície sofre uma drástica redução até cerca de 32 N/m para o PVA puro. Os trabalhos de Baier⁵³ sobre a função da energia livre de superfície na biocompatibilidade de polímeros classifica a biocompatibilidade dos sólidos em duas regiões distintas, a saber:

- Região de biocompatibilidade: 20 – 35 N/m.
- Região de boa bioadesão: 40 – 75 N/m.

A região de 20 – 35 N/m cobre o intervalo dos materiais ditos hemocompatíveis ou seja, materiais que quando colocados em contato com o sangue não ativam a membrana plaquetária e adsorvem preferencialmente a albumina relativamente ao fibrinogênio. Tais materiais são úteis do ponto de vista de aplicação em próteses e revestimento de catéteres que estarão em contato com o sangue⁵².

A região de 40 – 75 N/m por outro lado refere-se a superfícies que apresentam boa compatibilidade para implantes ortopédicos pois a elevada energia livre superficial promove fortes interações com o tecido biológico. Assim, uma boa infiltração de células e uma possível osteointegração poderia ser atingida com os materiais sintéticos de elevada energia livre de superfície.

A Figura 43 mostra que as membranas obtidas por separação de fase podem ter sua energia livre de superfície modulada de acordo com o percentual de PVA na blenda. Desta forma é possível obter-se superfícies de PVA/Ch com γ_c que atendem tanto o critério de hemocompatibilidade quanto à bioadesão.

Pode-se observar nas Figuras 39-42 uma redução linear do ângulo de contato ($\cos \theta$) com o aumento de tensão de superfície do líquido (γ_L).

A Figura 43 (obtida a partir das Figuras 39 – 42) mostra a variação da energia livre de superfície das membranas de PVA/Ch em função do percentual de PVA na blenda. Observa-se um incremento de PVA até um percentual de 40% m/m a partir do qual a energia livre de superfície sofre uma drástica redução até cerca de 32 N/m para o PVA puro. Os trabalhos de Baier⁵³ sobre a função da energia livre de superfície na biocompatibilidade de polímeros classifica a biocompatibilidade dos sólidos em duas regiões distintas, a saber:

- Região de biocompatibilidade: 20 – 35 N/m.
- Região de boa bioadesão: 40 – 75 N/m.

A região de 20 – 35 N/m cobre o intervalo dos materiais ditos hemocompatíveis ou seja, materiais que quando colocados em contato com o sangue não ativam a membrana plaquetária e adsorvem preferencialmente a albumina relativamente ao fibrinogênio. Tais materiais são úteis do ponto de vista de aplicação em próteses e revestimento de catéteres que estarão em contato com o sangue⁵².

A região de 40 – 75 N/m por outro lado refere-se a superfícies que apresentam boa compatibilidade para implantes ortopédicos pois a elevada energia livre superficial promove fortes interações com o tecido biológico. Assim, uma boa infiltração de células e uma possível osteointegração poderia ser atingida com os materiais sintéticos de elevada energia livre de superfície.

A Figura 43 mostra que as membranas obtidas por separação de fase podem ter sua energia livre de superfície modulada de acordo com o percentual de PVA na blenda. Desta forma é possível obter-se superfícies de PVA/Ch com γ_c que atendem tanto o critério de hemocompatibilidade quanto à bioadesão.

Pode-se observar nas Figuras 39-42 uma redução linear do ângulo de contato ($\cos \theta$) com o aumento de tensão de superfície do líquido (γ_L).

A Figura 43 (obtida a partir das Figuras 39 – 42) mostra a variação da energia livre de superfície das membranas de PVA/Ch em função do percentual de PVA na blenda. Observa-se um incremento de PVA até um percentual de 40% m/m a partir do qual a energia livre de superfície sofre uma drástica redução até cerca de 32 N/m para o PVA puro. Os trabalhos de Baier⁵³ sobre a função da energia livre de superfície na biocompatibilidade de polímeros classifica a biocompatibilidade dos sólidos em duas regiões distintas, a saber:

- Região de biocompatibilidade: 20 – 35 N/m.
- Região de boa bioadesão: 40 – 75 N/m.

A região de 20 – 35 N/m cobre o intervalo dos materiais ditos hemocompatíveis ou seja, materiais que quando colocados em contato com o sangue não ativam a membrana plaquetária e adsorvem preferencialmente a albumina relativamente ao fibrinogênio. Tais materiais são úteis do ponto de vista de aplicação em próteses e revestimento de catéteres que estarão em contato com o sangue⁵².

A região de 40 – 75 N/m por outro lado refere-se a superfícies que apresentam boa compatibilidade para implantes ortopédicos pois a elevada energia livre superficial promove fortes interações com o tecido biológico. Assim, uma boa infiltração de células e uma possível osteointegração poderia ser atingida com os materiais sintéticos de elevada energia livre de superfície.

A Figura 43 mostra que as membranas obtidas por separação de fase podem ter sua energia livre de superfície modulada de acordo com o percentual de PVA na blenda. Desta forma é possível obter-se superfícies de PVA/Ch com γ_c que atendem tanto o critério de hemocompatibilidade quanto à bioadesão.

A obtenção de membranas de PVA/Ch, com intervalo de energia livre de superfície de 29 – 41 N/m, possibilita sua aplicação tanto no campo da cirurgia cardiovascular como para o revestimento de catéteres e próteses a serem utilizados em cirurgias invasivas, onde existe o contato direto do material sintético como a exemplo no campo da engenharia de tecido; onde a porosidade e a elevada energia livre de superfície são pré-requisitos fundamentais para a otimização do crescimento celular.

A obtenção de membranas de PVA/Ch, com intervalo de energia livre de superfície de 29 – 41 N/m, possibilita sua aplicação tanto no campo da cirurgia cardiovascular como para o revestimento de catéteres e próteses a serem utilizados em cirurgias invasivas, onde existe o contato direto do material sintético como a exemplo no campo da engenharia de tecido; onde a porosidade e a elevada energia livre de superfície são pré-requisitos fundamentais para a otimização do crescimento celular.

A obtenção de membranas de PVA/Ch, com intervalo de energia livre de superfície de 29 – 41 N/m, possibilita sua aplicação tanto no campo da cirurgia cardiovascular como para o revestimento de catéteres e próteses a serem utilizados em cirurgias invasivas, onde existe o contato direto do material sintético como a exemplo no campo da engenharia de tecido; onde a porosidade e a elevada energia livre de superfície são pré-requisitos fundamentais para a otimização do crescimento celular.

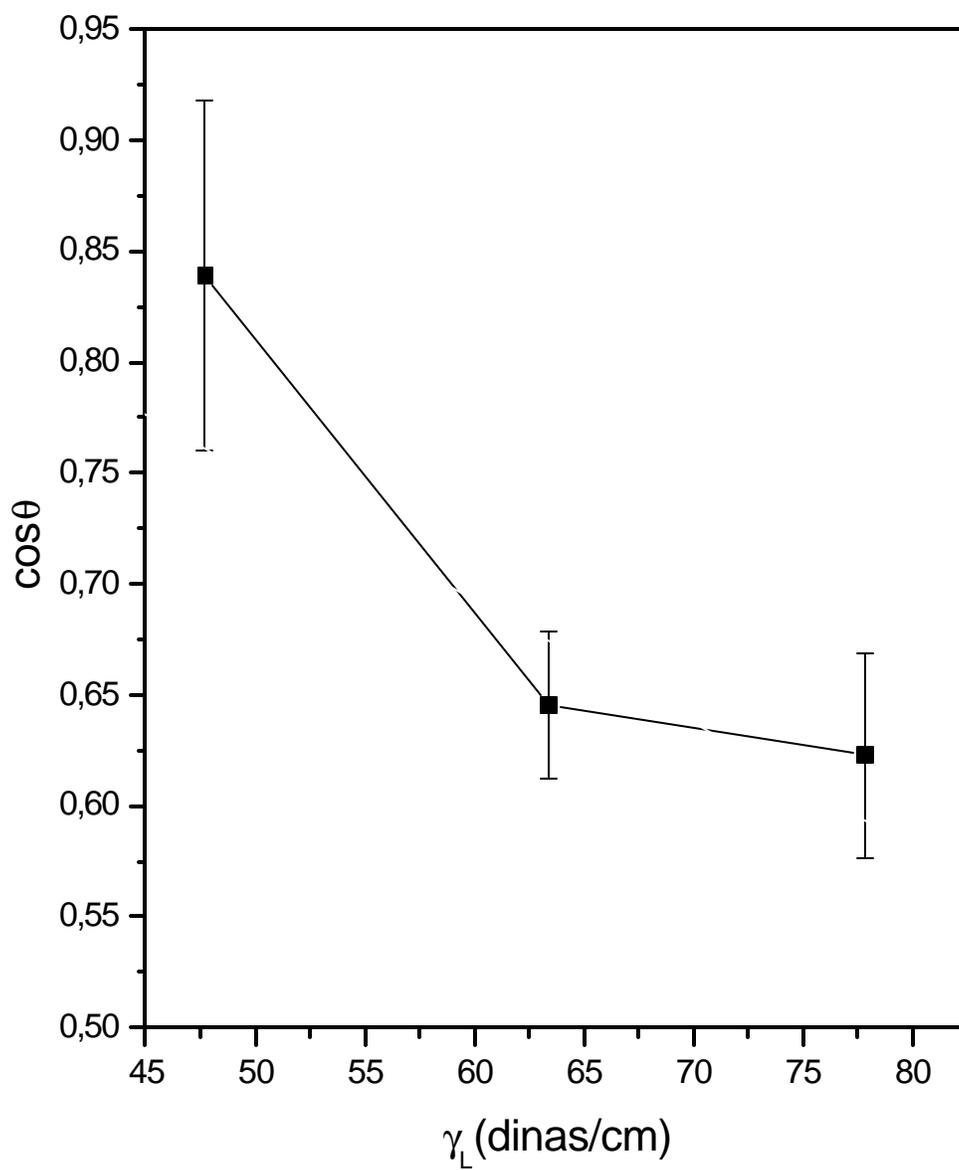


Figura 39. Gráfico de Zisman para a membrana de PVA puro. As medidas do ângulo de contato foram efetuadas à 25°C.

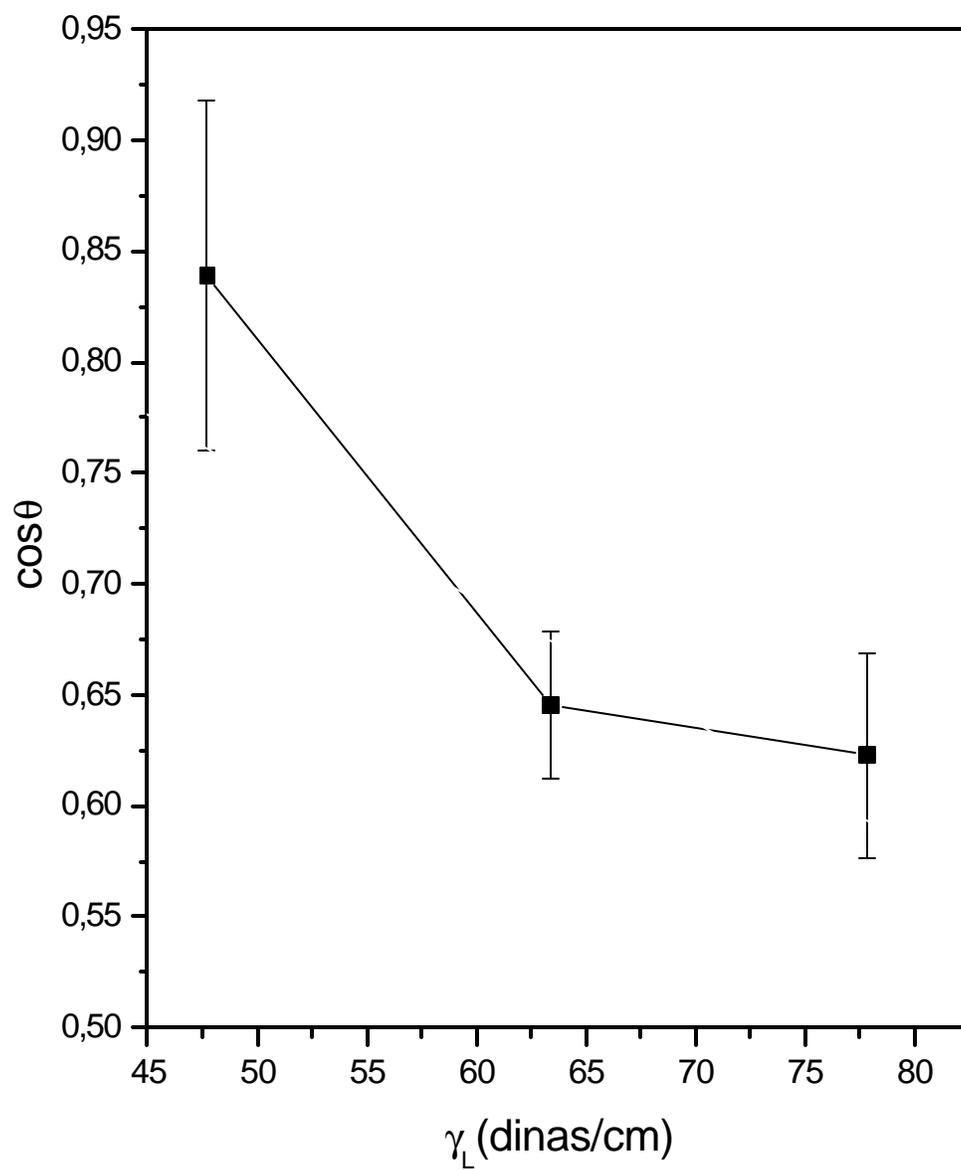


Figura 39. Gráfico de Zisman para a membrana de PVA puro. As medidas do ângulo de contato foram efetuadas à 25°C.

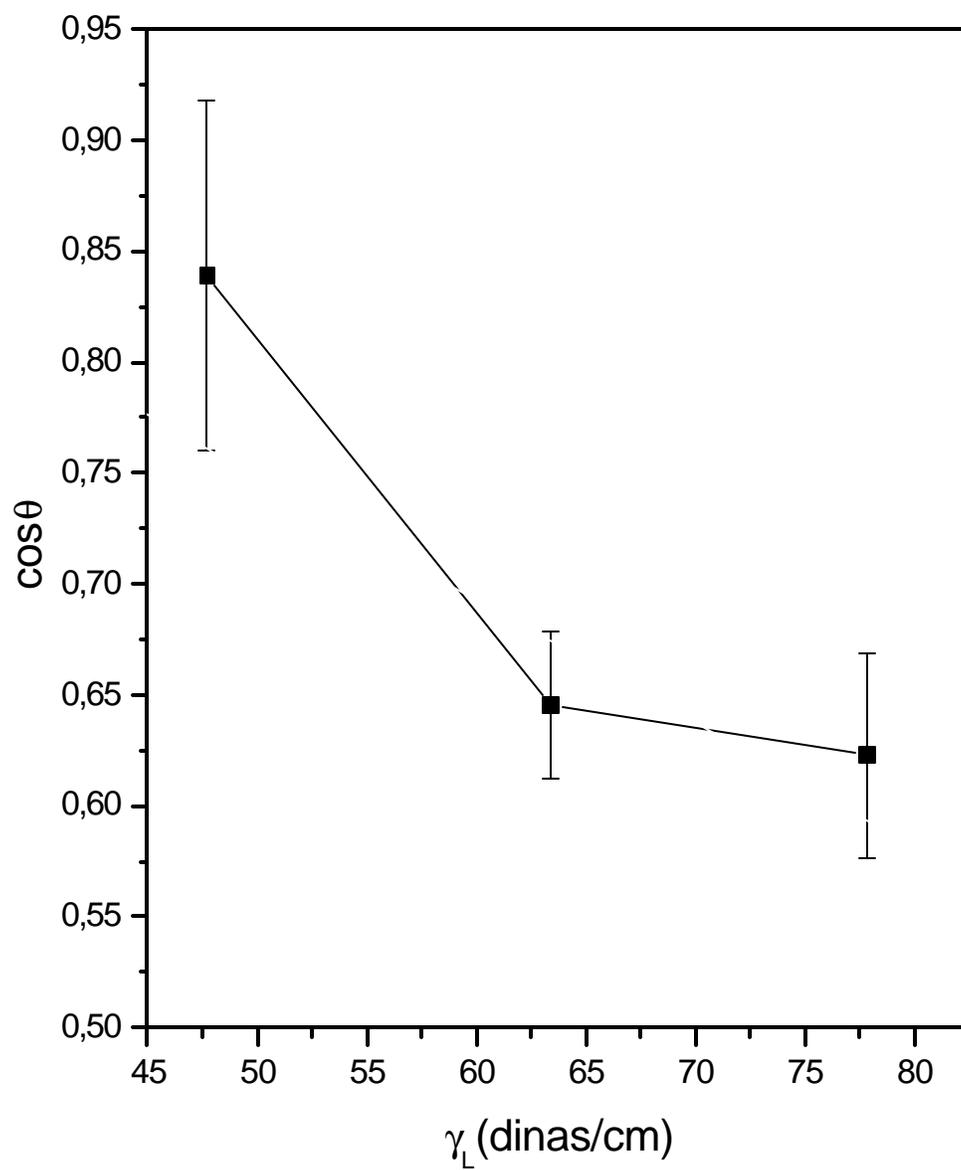


Figura 39. Gráfico de Zisman para a membrana de PVA puro. As medidas do ângulo de contato foram efetuadas à 25°C.

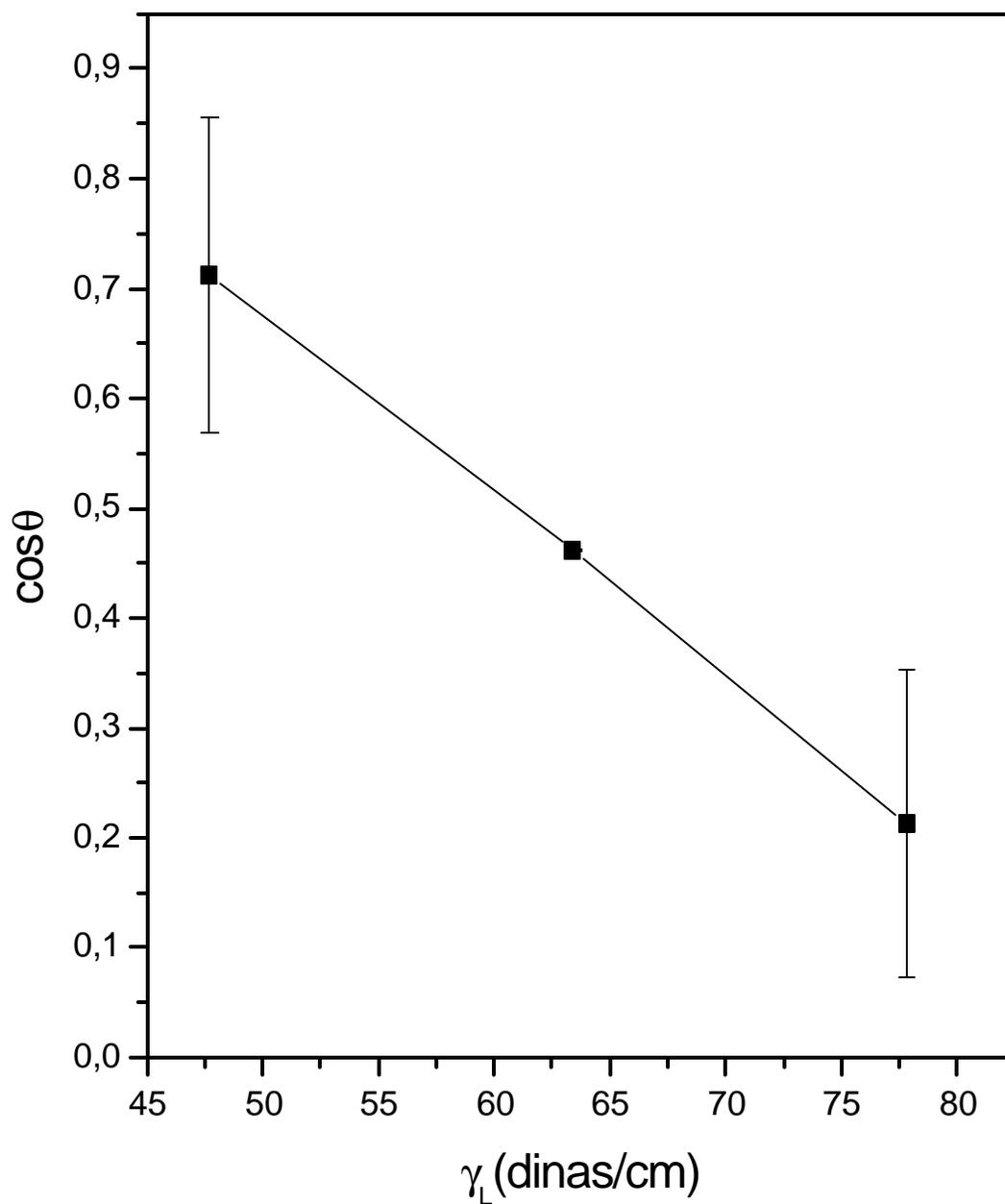


Figura 40. Gráfico de Zisman para a membrana de PVA/Ch com conteúdo de PVA igual a 20% (m/m). As medidas do ângulo de contato foram efetuadas à 25°C.

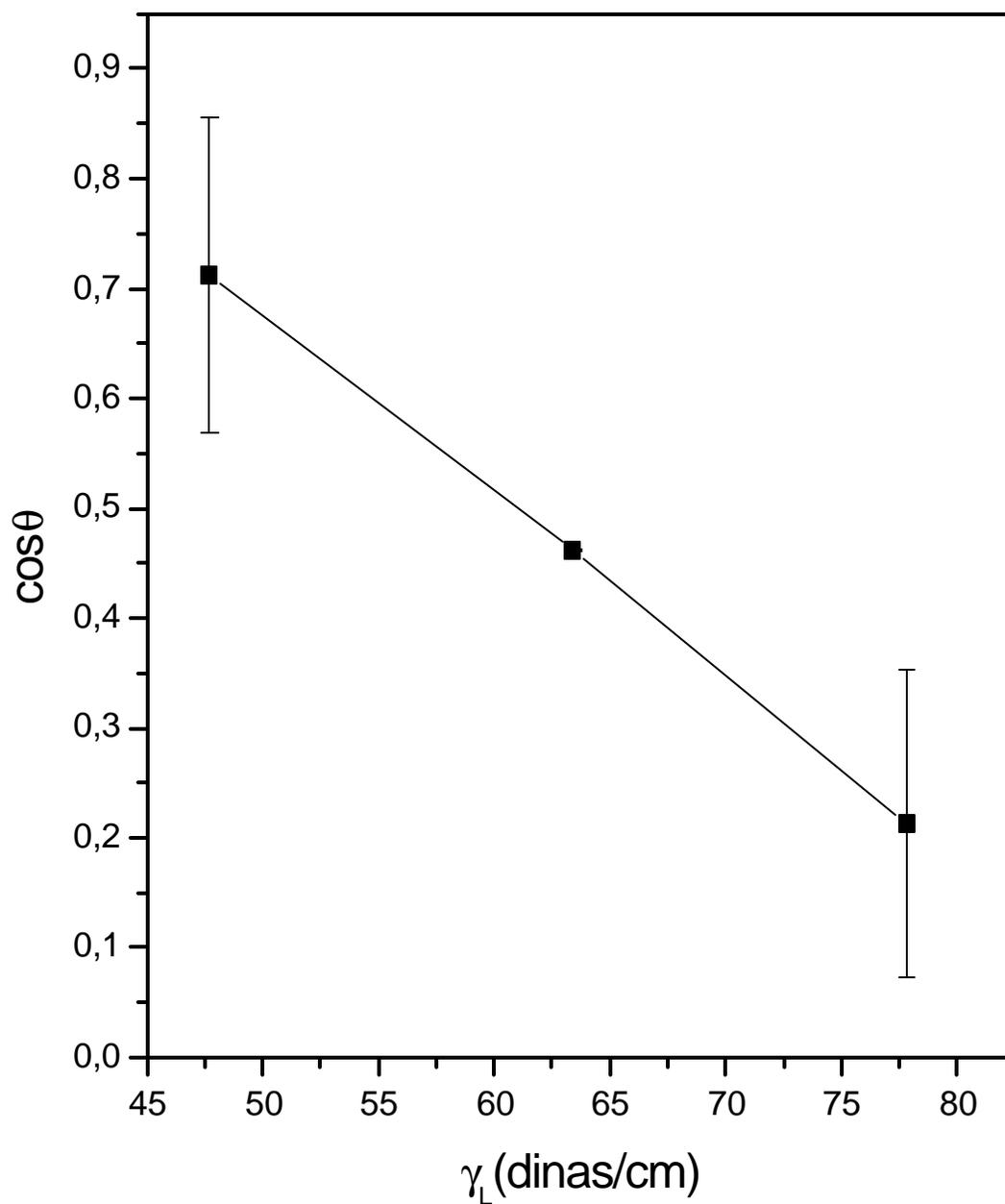


Figura 40. Gráfico de Zisman para a membrana de PVA/Ch com conteúdo de PVA igual a 20% (m/m). As medidas do ângulo de contato foram efetuadas à 25°C.

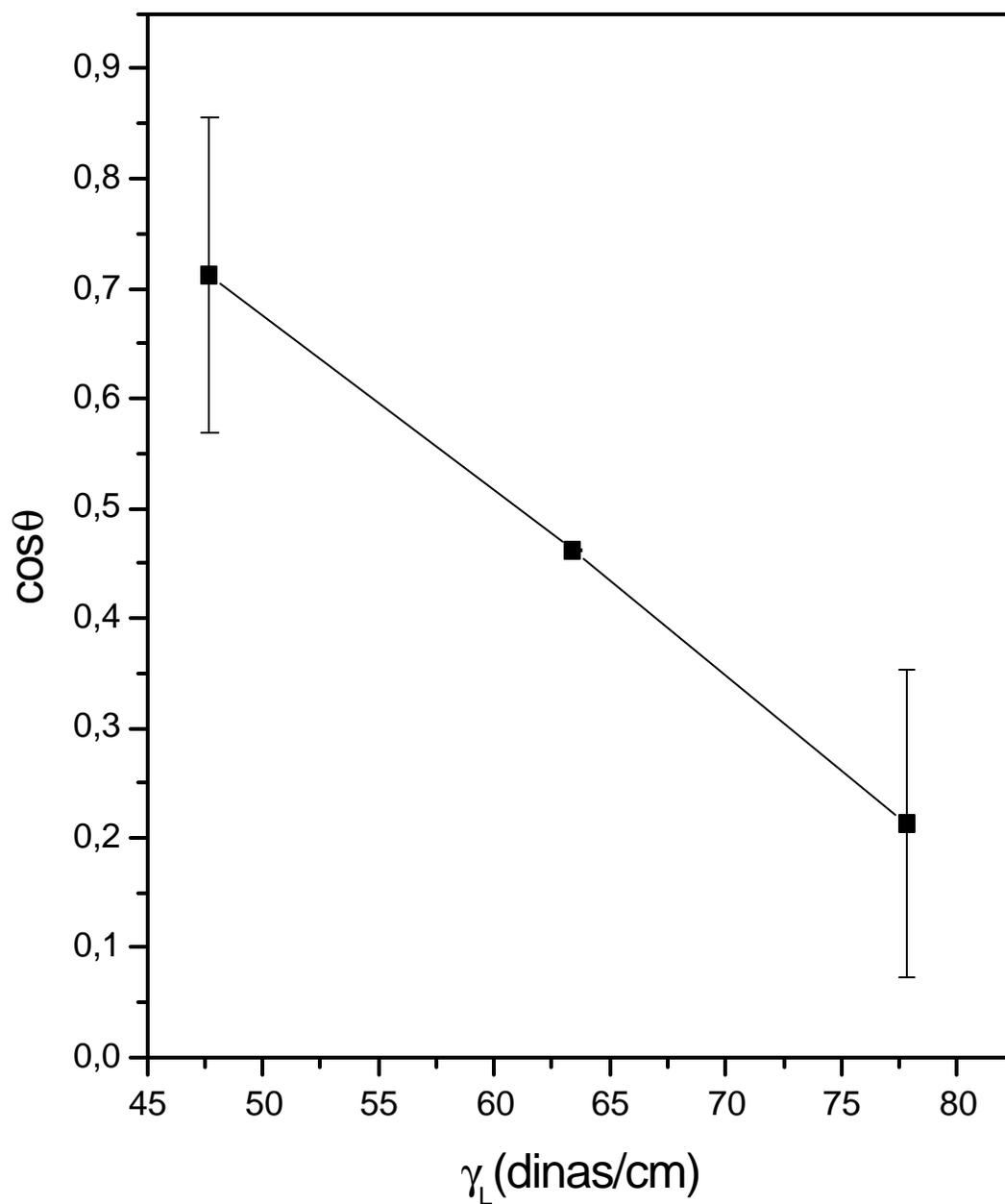


Figura 40. Gráfico de Zisman para a membrana de PVA/Ch com conteúdo de PVA igual a 20% (m/m). As medidas do ângulo de contato foram efetuadas à 25°C.

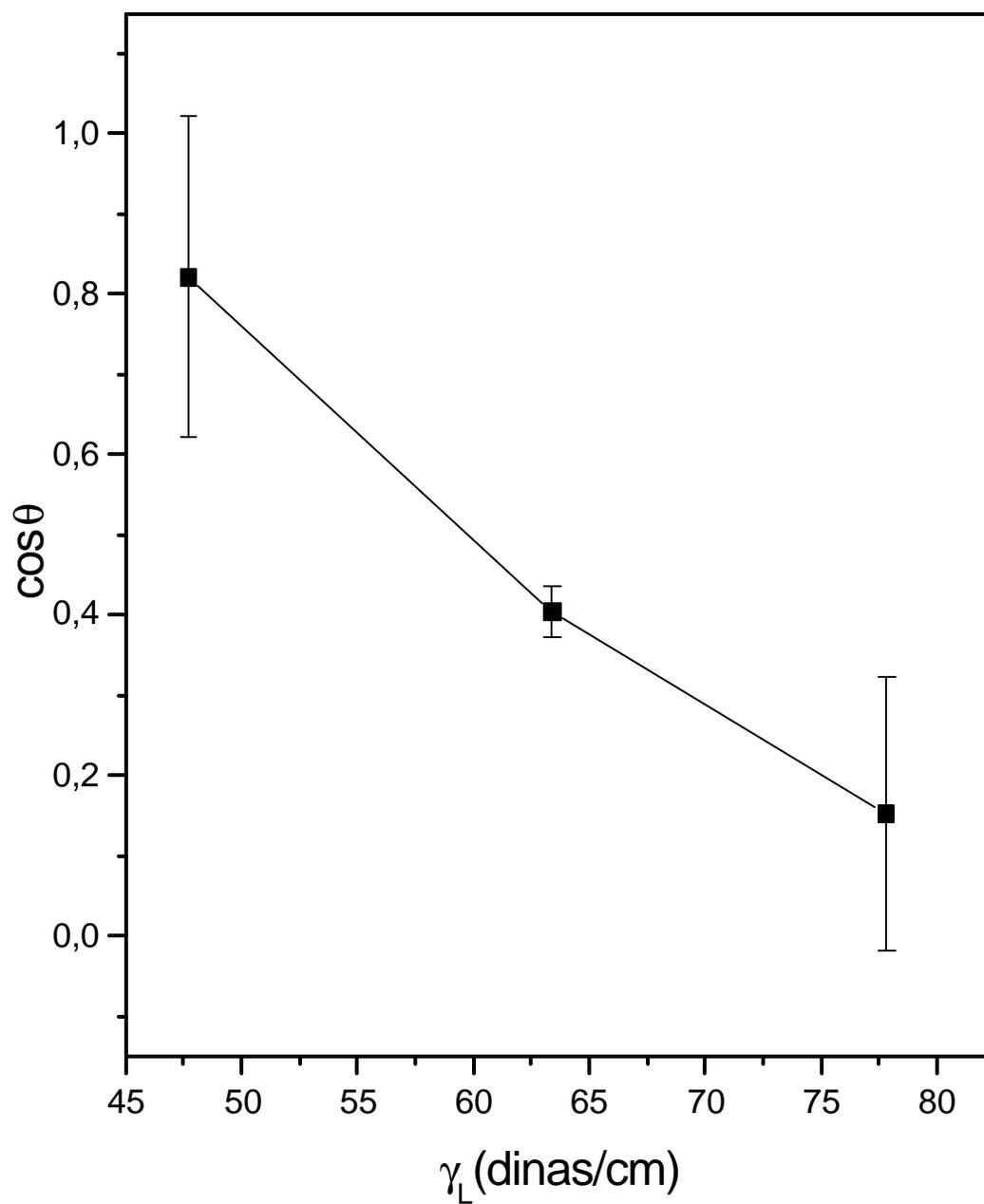


Figura 41. Gráfico de Zisman para a membrana de PVA/Ch com conteúdo de PVA igual a 30% (m/m). As medidas do ângulo de contato foram efetuadas à 25°C.

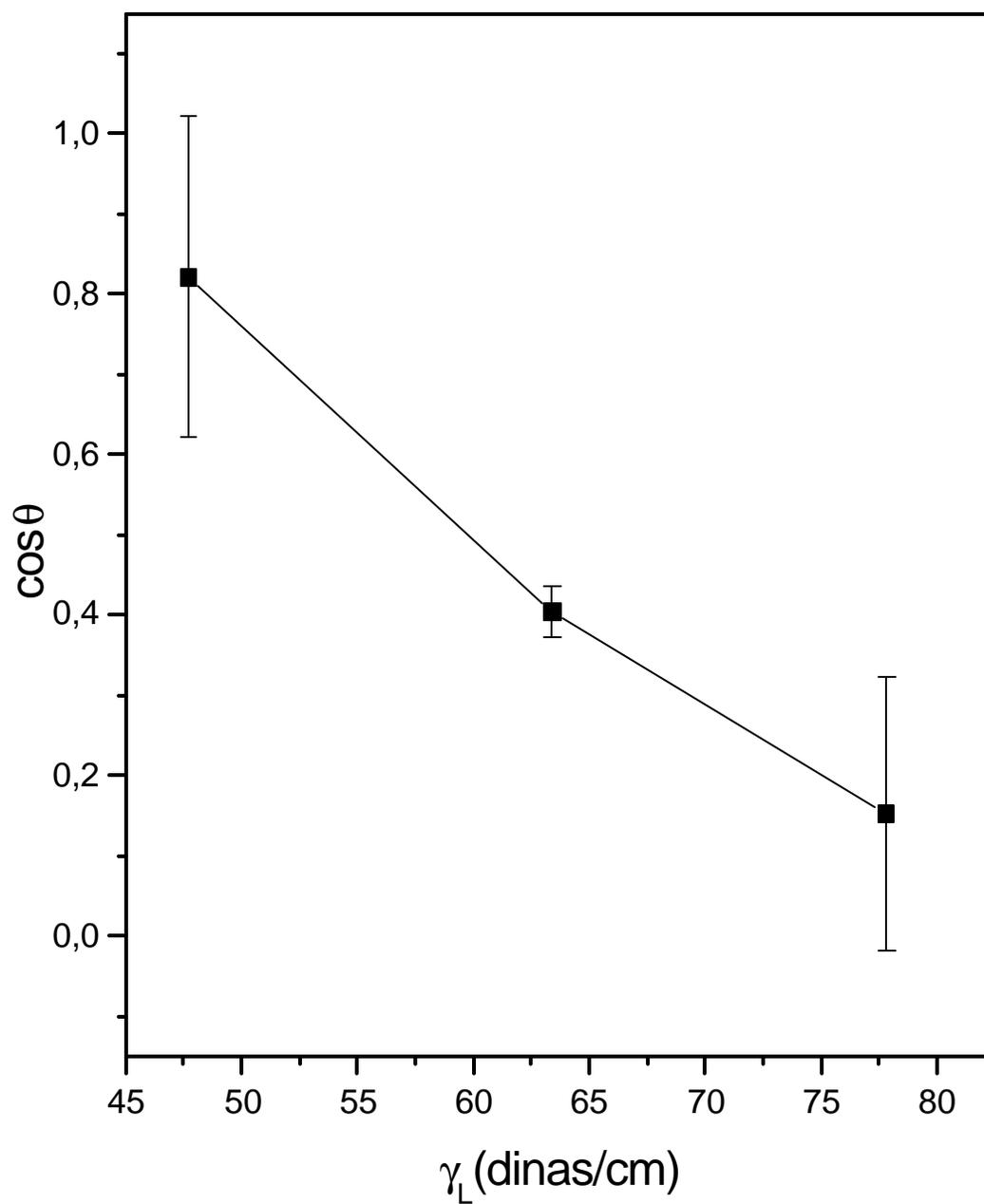


Figura 41. Gráfico de Zisman para a membrana de PVA/Ch com conteúdo de PVA igual a 30% (m/m). As medidas do ângulo de contato foram efetuadas à 25°C.

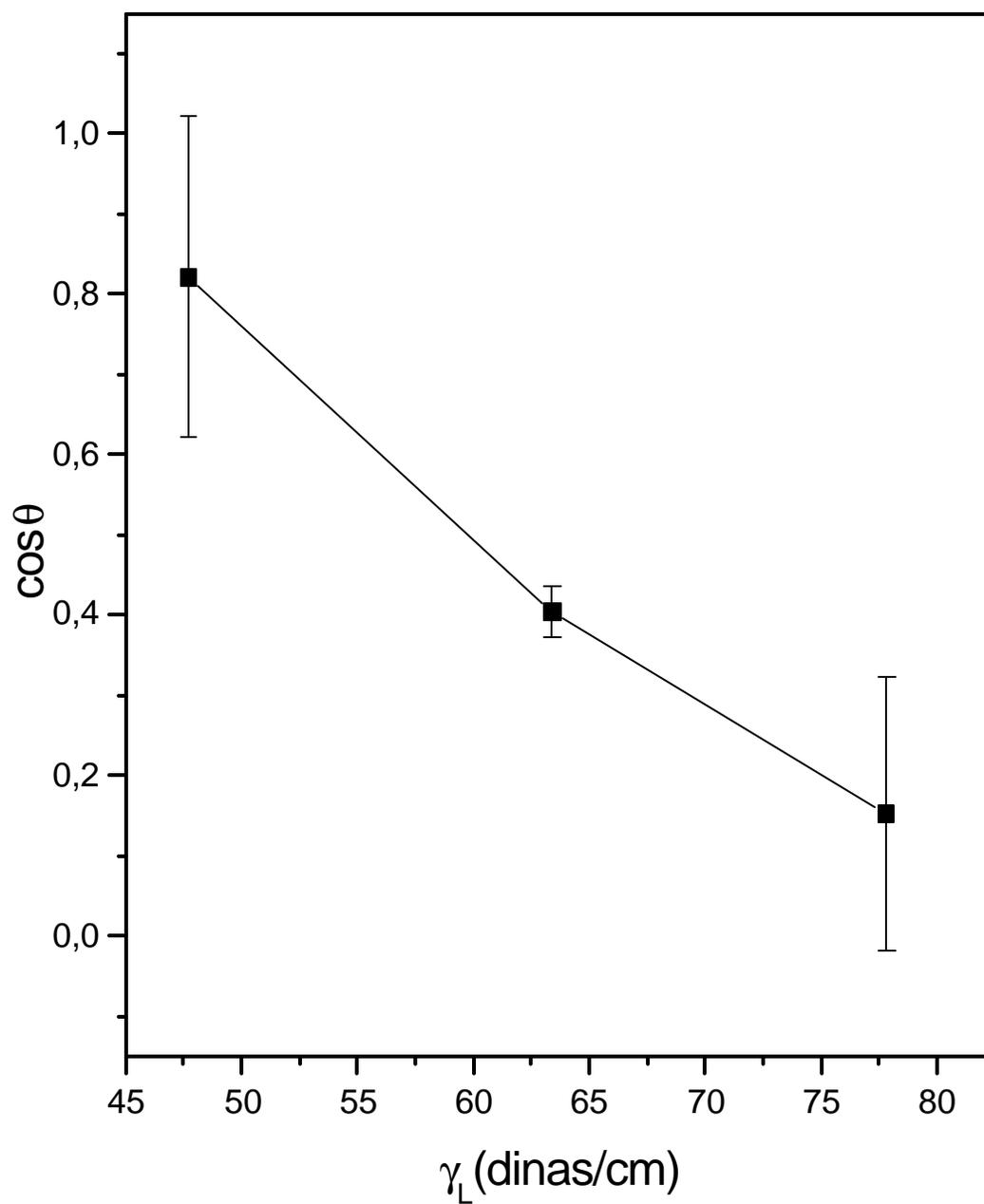


Figura 41. Gráfico de Zisman para a membrana de PVA/Ch com conteúdo de PVA igual a 30% (m/m). As medidas do ângulo de contato foram efetuadas à 25°C.

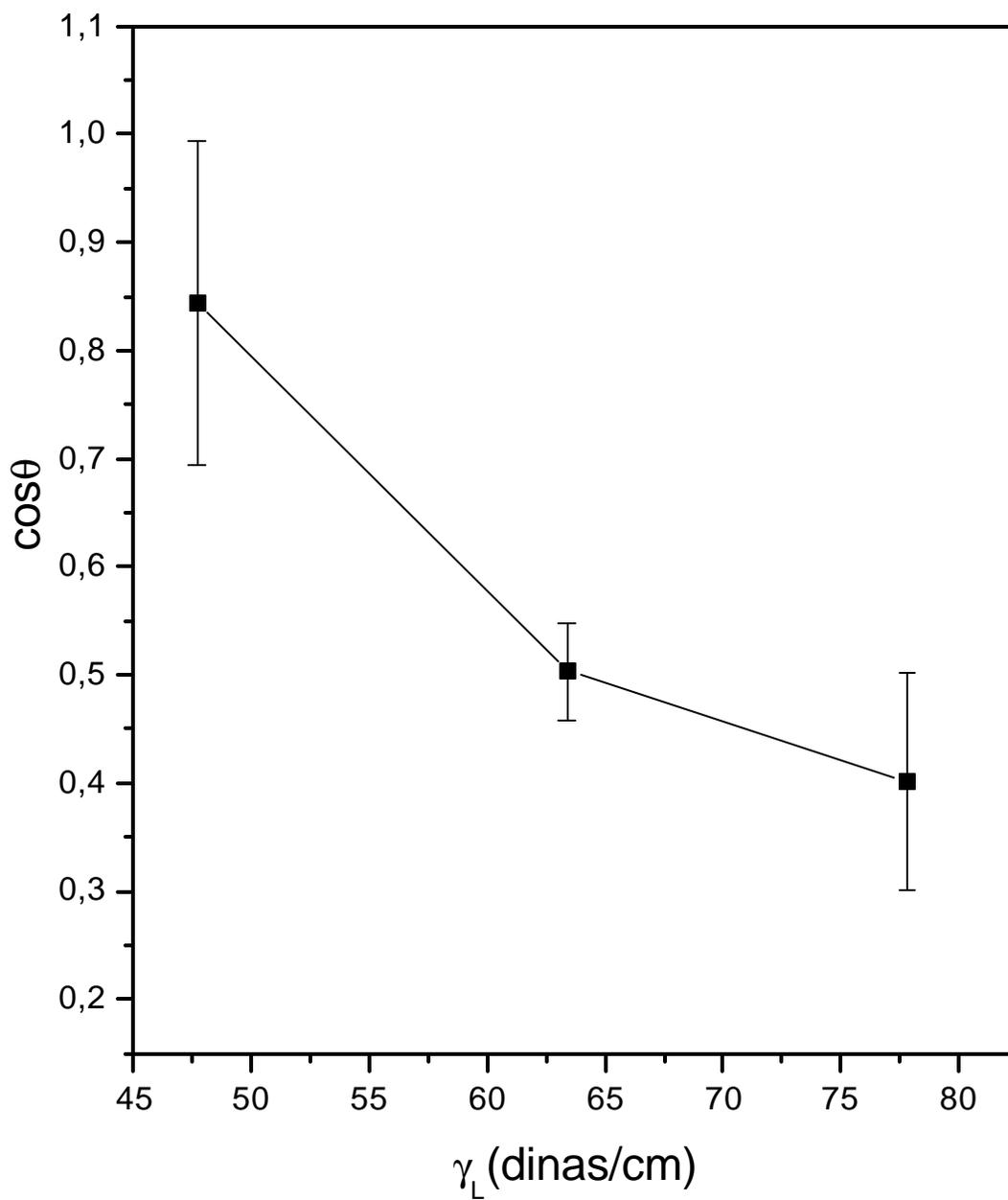


Figura 42. Gráfico de Zisman para a membrana de PVA/Ch com conteúdo de PVA igual a 50% (m/m). As medidas do ângulo de contato foram efetuadas à 25°C.

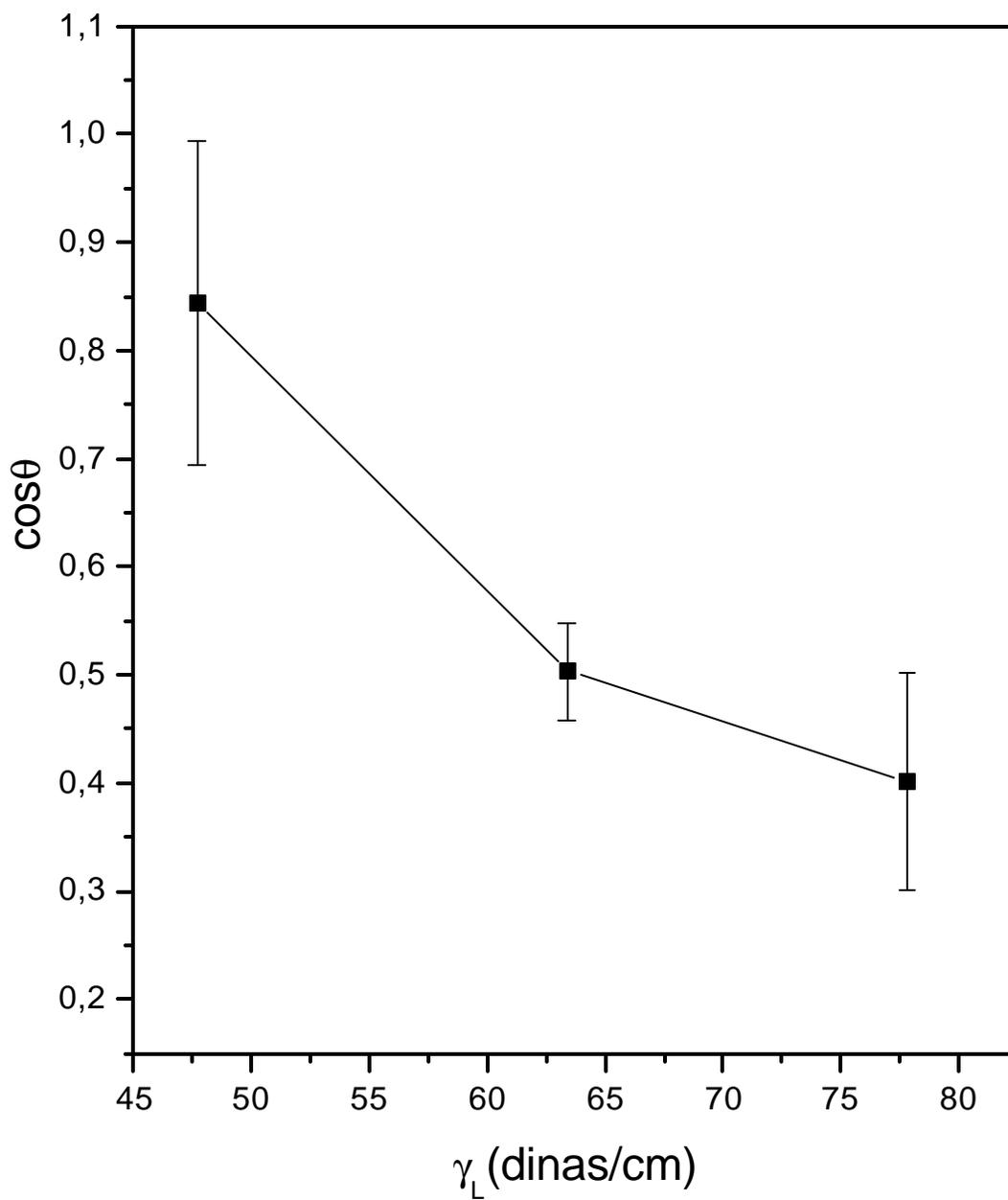


Figura 42. Gráfico de Zisman para a membrana de PVA/Ch com conteúdo de PVA igual a 50% (m/m). As medidas do ângulo de contato foram efetuadas à 25°C.

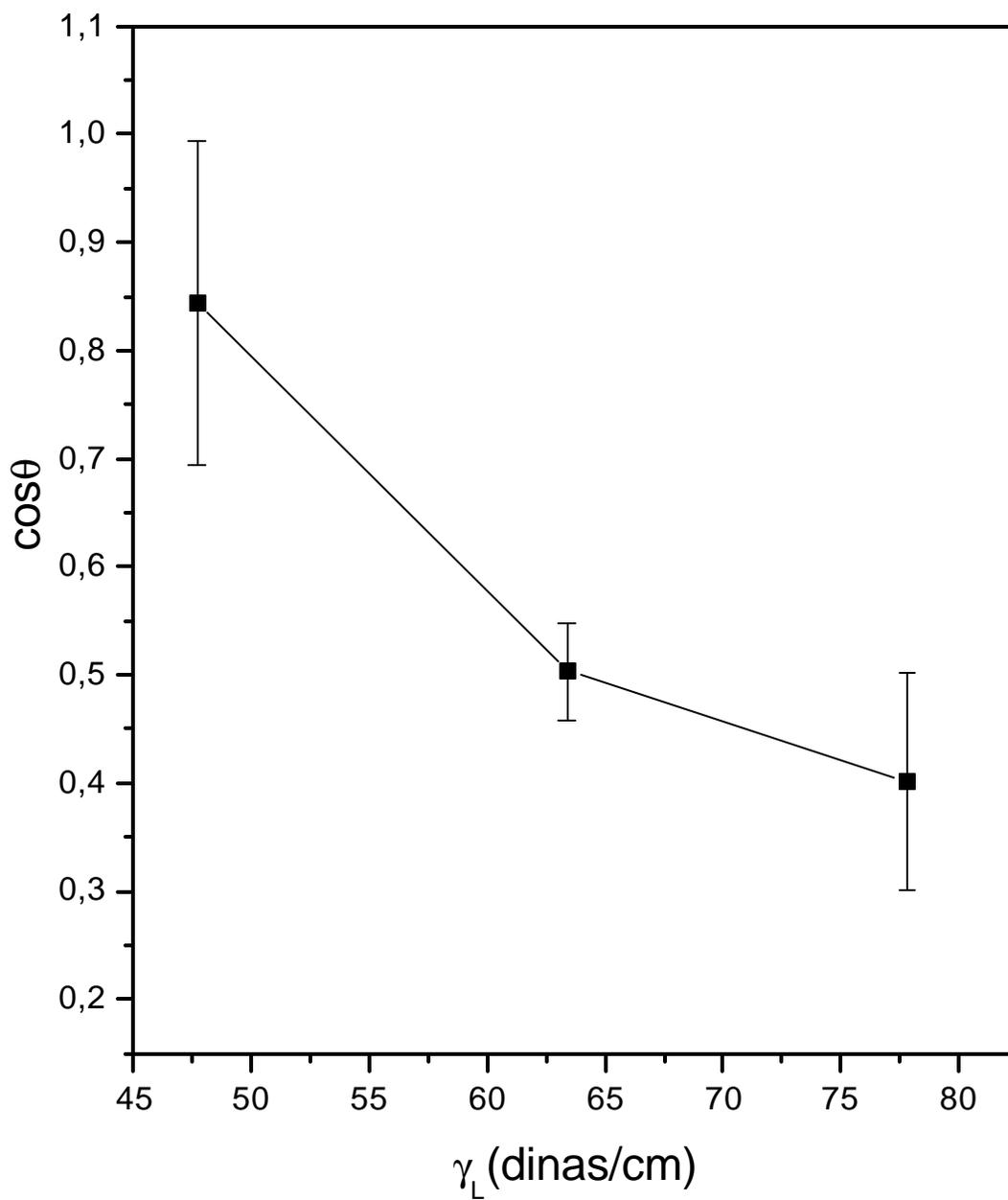


Figura 42. Gráfico de Zisman para a membrana de PVA/Ch com conteúdo de PVA igual a 50% (m/m). As medidas do ângulo de contato foram efetuadas à 25°C.

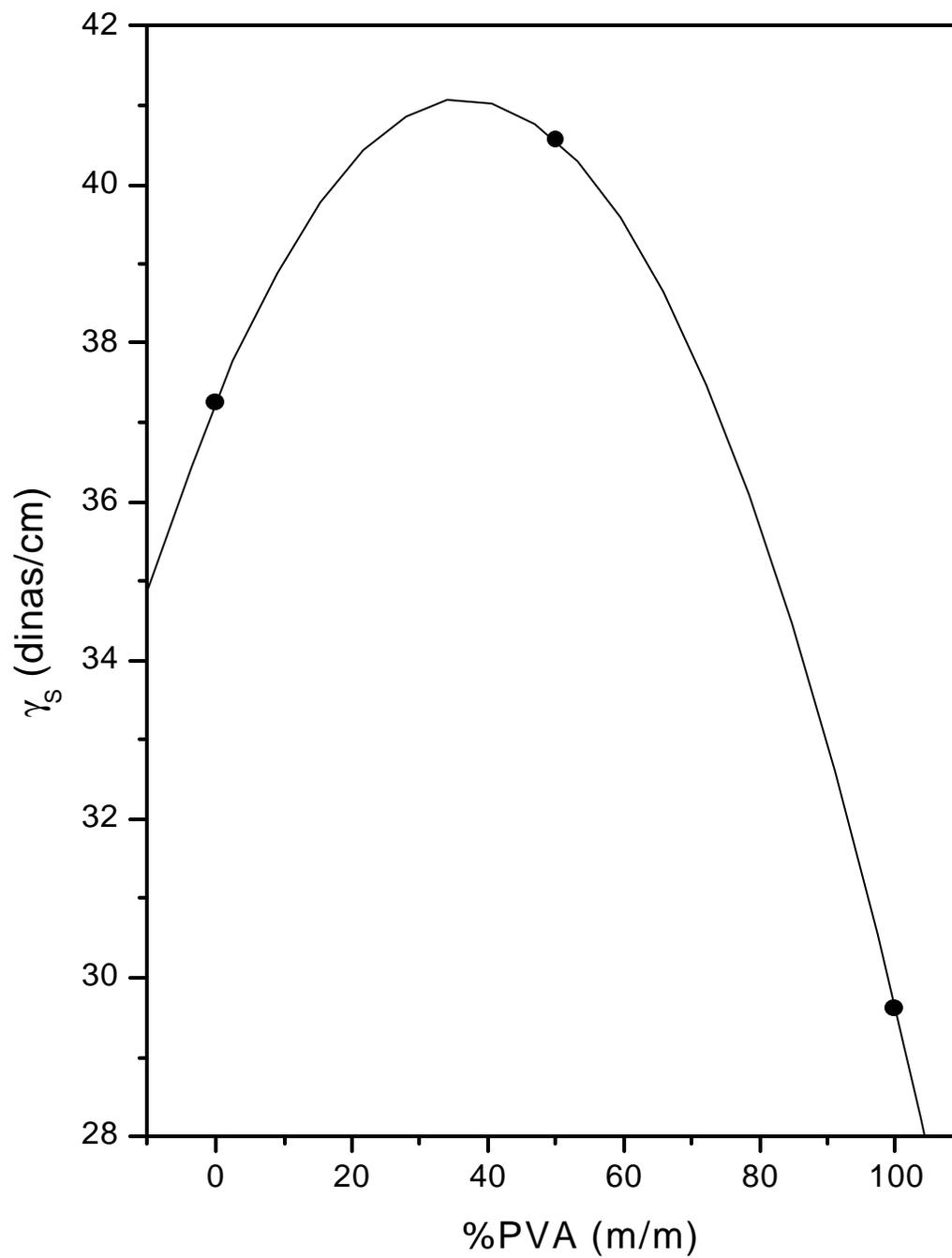


Figura 43. Energia livre de superfície das membranas de PVA/Ch em função do percentual de PVA.

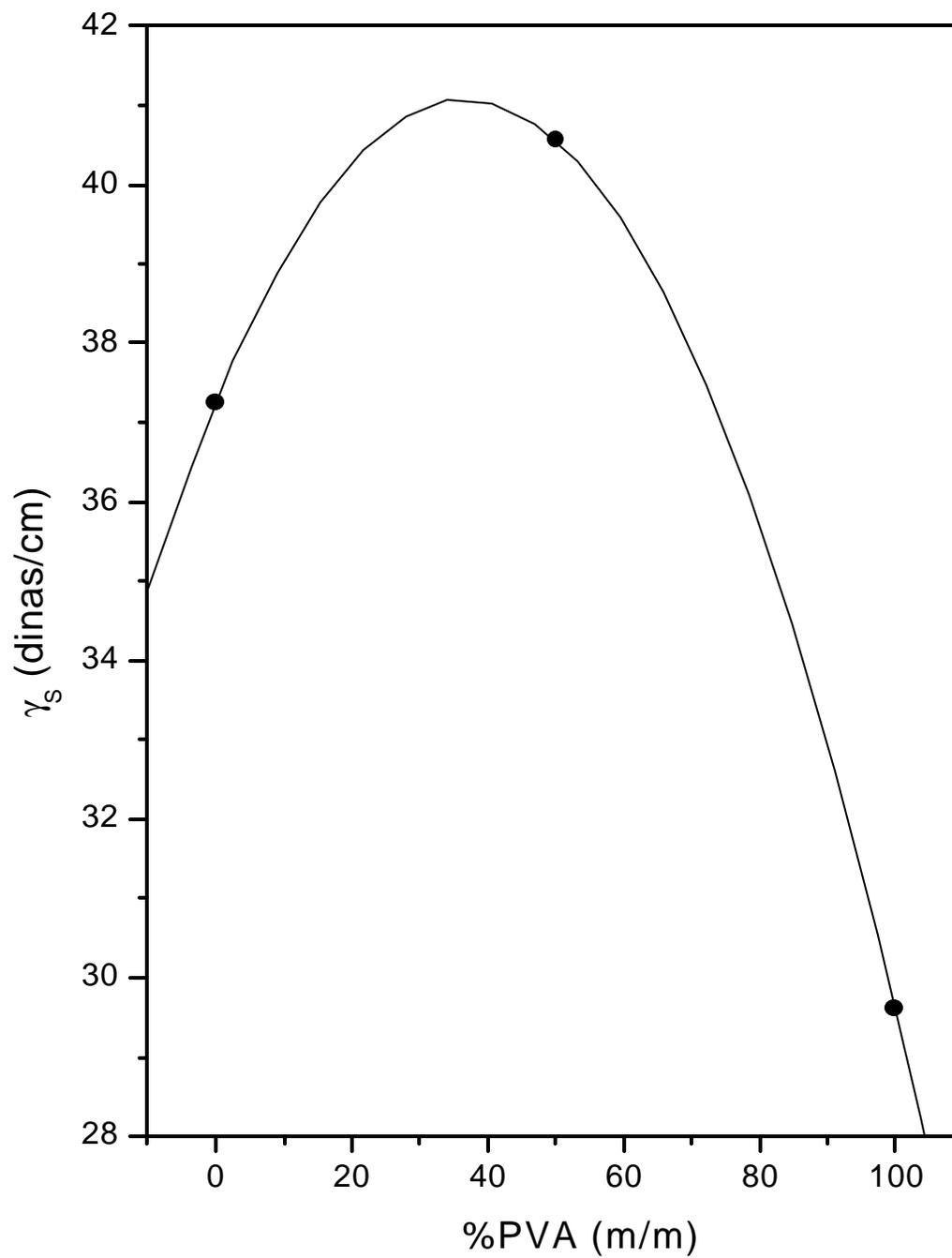


Figura 43. Energia livre de superfície das membranas de PVA/Ch em função do percentual de PVA.

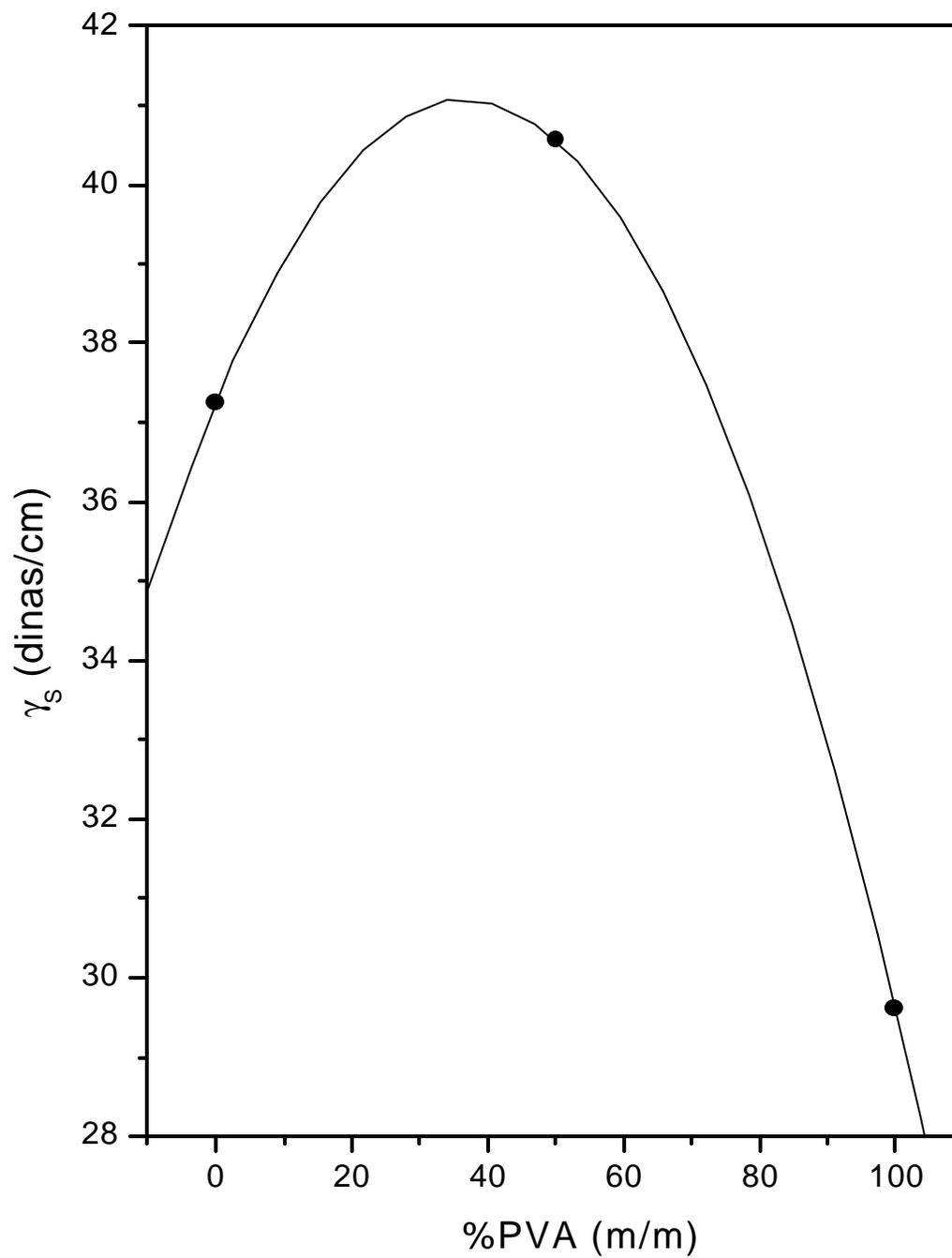


Figura 43. Energia livre de superfície das membranas de PVA/Ch em função do percentual de PVA.

5.1.6. Intumescimento

O processo de sorção de água por materiais poliméricos é um importante fator na correlação entre a biocompatibilidade e as propriedades de superfície. A água absorvida geralmente exerce um efeito plastificante no material polimérico aumentando os processos de transições e relaxações moleculares⁵⁴.

Quando um polímero é colocado em um meio aquoso ou solução fisiológica, as interações fortemente positivas entre a estrutura química da macromolécula e a água (por exemplo, ligações de hidrogênio) favorecem o intumescimento. À medida que as moléculas de água penetram na matriz as cadeias poliméricas tornam-se mais estendidas causando uma expansão e conseqüente ordenamento da estrutura polimérica. Uma vez que este processo é desfavorecido entropicamente, passa a existir então uma força motriz no sentido oposto ao da força osmótica das moléculas de água em permearem o hidrogel. Quando a força osmótica de moléculas de água para dentro do sistema polimérico é balanceado pela força exercida pelas cadeias poliméricas em resistir ao processo de expansão, diz-se que neste ponto o equilíbrio no intumescimento foi atingido. Alguns dos fatores responsáveis pelo intumescimento dos hidrogéis em meio aquoso são, a alta flexibilidade da cadeia da macromolécula, baixa densidade de ligações cruzadas, fortes interações com a água e a existência de um potencial osmótico⁵⁴.

O mecanismo de transporte de água nas membranas de PVA/Ch pode ser descrito pela equação⁵⁵:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = kt^n \quad (1)$$

com n indicando o tipo de transporte na membrana, M_t e M_∞ representando as massas de água absorvidas no tempo t e equilíbrio, respectivamente.

5.1.6. Intumescimento

O processo de sorção de água por materiais poliméricos é um importante fator na correlação entre a biocompatibilidade e as propriedades de superfície. A água absorvida geralmente exerce um efeito plastificante no material polimérico aumentando os processos de transições e relaxações moleculares⁵⁴.

Quando um polímero é colocado em um meio aquoso ou solução fisiológica, as interações fortemente positivas entre a estrutura química da macromolécula e a água (por exemplo, ligações de hidrogênio) favorecem o intumescimento. À medida que as moléculas de água penetram na matriz as cadeias poliméricas tornam-se mais estendidas causando uma expansão e conseqüente ordenamento da estrutura polimérica. Uma vez que este processo é desfavorecido entropicamente, passa a existir então uma força motriz no sentido oposto ao da força osmótica das moléculas de água em permearem o hidrogel. Quando a força osmótica de moléculas de água para dentro do sistema polimérico é balanceado pela força exercida pelas cadeias poliméricas em resistir ao processo de expansão, diz-se que neste ponto o equilíbrio no intumescimento foi atingido. Alguns dos fatores responsáveis pelo intumescimento dos hidrogéis em meio aquoso são, a alta flexibilidade da cadeia da macromolécula, baixa densidade de ligações cruzadas, fortes interações com a água e a existência de um potencial osmótico⁵⁴.

O mecanismo de transporte de água nas membranas de PVA/Ch pode ser descrito pela equação⁵⁵:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = kt^n \quad (1)$$

com n indicando o tipo de transporte na membrana, M_t e M_∞ representando as massas de água absorvidas no tempo t e equilíbrio, respectivamente.

5.1.6. Intumescimento

O processo de sorção de água por materiais poliméricos é um importante fator na correlação entre a biocompatibilidade e as propriedades de superfície. A água absorvida geralmente exerce um efeito plastificante no material polimérico aumentando os processos de transições e relaxações moleculares⁵⁴.

Quando um polímero é colocado em um meio aquoso ou solução fisiológica, as interações fortemente positivas entre a estrutura química da macromolécula e a água (por exemplo, ligações de hidrogênio) favorecem o intumescimento. À medida que as moléculas de água penetram na matriz as cadeias poliméricas tornam-se mais estendidas causando uma expansão e conseqüente ordenamento da estrutura polimérica. Uma vez que este processo é desfavorecido entropicamente, passa a existir então uma força motriz no sentido oposto ao da força osmótica das moléculas de água em permearem o hidrogel. Quando a força osmótica de moléculas de água para dentro do sistema polimérico é balanceado pela força exercida pelas cadeias poliméricas em resistir ao processo de expansão, diz-se que neste ponto o equilíbrio no intumescimento foi atingido. Alguns dos fatores responsáveis pelo intumescimento dos hidrogéis em meio aquoso são, a alta flexibilidade da cadeia da macromolécula, baixa densidade de ligações cruzadas, fortes interações com a água e a existência de um potencial osmótico⁵⁴.

O mecanismo de transporte de água nas membranas de PVA/Ch pode ser descrito pela equação⁵⁵:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = kt^n \quad (1)$$

com n indicando o tipo de transporte na membrana, M_t e M_∞ representando as massas de água absorvidas no tempo t e equilíbrio, respectivamente.

Para o caso I (transporte fickiano), $n = 0,5$ com velocidade de difusão muito menor que a relaxação; no caso de transporte II, $n = 1,0$.

Neste caso a velocidade de difusão da água é muito maior comparativamente ao processo de relaxação do sistema polimérico. Sistemas não-fickianos estão compreendidos entre 0,5 e 1,0.

Quando a concentração inicial do agente permeante (água) é constante na superfície e atinge valores $C_{m\acute{a}x.}$ no equilíbrio de intumescimento, a solução da equação (1) assume, como já discutido, a forma:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \frac{8}{p^2} \sum_{n=0}^{\infty} \frac{1}{(2n+1)^2} \cdot e^{[-D(2n+1)^2 \frac{p^2}{2h^2} t]} \quad (2)$$

onde h representa a espessura inicial da membrana.

Integrando a equação (2) obtém-se a massa da água absorvida pelo polímero em função do tempo ou seja:

$$\ln \left[1 - \frac{M_t}{M_\infty} \right] = \ln \left(\frac{8}{p^2} \right) - \frac{Dp^2 t}{2h^2} \quad (3)$$

onde D representa o coeficiente de difusão na membrana polimérica.

De acordo com a equação (3), o gráfico de $\ln [1 - M_t/M_\infty]$ versus t deveria ser linear ao longo do tempo de difusão sendo sua inclinação proporcional ao coeficiente de difusão.

As Figuras 44-46 representam a influência do pH no coeficiente de difusão da água nas membranas de PVA/Ch preparadas com diferentes metodologias e percentual de PVA, respectivamente. Observa-se um incremento significativo no coeficiente de difusão em função do pH independentemente do percentual de PVA nas membranas.

Para o caso I (transporte fickiano), $n = 0,5$ com velocidade de difusão muito menor que a relaxação; no caso de transporte II, $n = 1,0$.

Neste caso a velocidade de difusão da água é muito maior comparativamente ao processo de relaxação do sistema polimérico. Sistemas não-fickianos estão compreendidos entre 0,5 e 1,0.

Quando a concentração inicial do agente permeante (água) é constante na superfície e atinge valores $C_{m\acute{a}x.}$ no equilíbrio de intumescimento, a solução da equação (1) assume, como já discutido, a forma:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \frac{8}{p^2} \sum_{n=0}^{\infty} \frac{1}{(2n+1)^2} \cdot e^{[-D(2n+1)^2 \frac{p^2}{2h^2} t]} \quad (2)$$

onde h representa a espessura inicial da membrana.

Integrando a equação (2) obtém-se a massa da água absorvida pelo polímero em função do tempo ou seja:

$$\ln \left[1 - \frac{M_t}{M_\infty} \right] = \ln \left(\frac{8}{p^2} \right) - \frac{Dp^2 t}{2h^2} \quad (3)$$

onde D representa o coeficiente de difusão na membrana polimérica.

De acordo com a equação (3), o gráfico de $\ln [1 - M_t/M_\infty]$ versus t deveria ser linear ao longo do tempo de difusão sendo sua inclinação proporcional ao coeficiente de difusão.

As Figuras 44-46 representam a influência do pH no coeficiente de difusão da água nas membranas de PVA/Ch preparadas com diferentes metodologias e percentual de PVA, respectivamente. Observa-se um incremento significativo no coeficiente de difusão em função do pH independentemente do percentual de PVA nas membranas.

Para o caso I (transporte fickiano), $n = 0,5$ com velocidade de difusão muito menor que a relaxação; no caso de transporte II, $n = 1,0$.

Neste caso a velocidade de difusão da água é muito maior comparativamente ao processo de relaxação do sistema polimérico. Sistemas não-fickianos estão compreendidos entre 0,5 e 1,0.

Quando a concentração inicial do agente permeante (água) é constante na superfície e atinge valores $C_{m\acute{a}x.}$ no equilíbrio de intumescimento, a solução da equação (1) assume, como já discutido, a forma:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \frac{8}{p^2} \sum_{n=0}^{\infty} \frac{1}{(2n+1)^2} \cdot e^{[-D(2n+1)^2 \frac{p^2}{2h^2} t]} \quad (2)$$

onde h representa a espessura inicial da membrana.

Integrando a equação (2) obtém-se a massa da água absorvida pelo polímero em função do tempo ou seja:

$$\ln \left[1 - \frac{M_t}{M_\infty} \right] = \ln \left(\frac{8}{p^2} \right) - \frac{Dp^2 t}{2h^2} \quad (3)$$

onde D representa o coeficiente de difusão na membrana polimérica.

De acordo com a equação (3), o gráfico de $\ln [1 - M_t/M_\infty]$ versus t deveria ser linear ao longo do tempo de difusão sendo sua inclinação proporcional ao coeficiente de difusão.

As Figuras 44-46 representam a influência do pH no coeficiente de difusão da água nas membranas de PVA/Ch preparadas com diferentes metodologias e percentual de PVA, respectivamente. Observa-se um incremento significativo no coeficiente de difusão em função do pH independentemente do percentual de PVA nas membranas.

Esta observação experimental pode indicar a quebra das ligações de hidrogênio nos hidrogéis em $\text{pH} < 7,0$. A elevação do pH ($\text{pH} > 6,0$) levaria à formação de novas ligações de hidrogênio devido ao processo de protonação/desprotonação de quitosana⁵⁶.

Desta maneira, quando a membrana está protonada ($\text{pH} < 7,0$), as forças de interação intermolecular PVA/Ch são reduzidas levando a uma maior permeação de água através da membrana. Em intervalos de $\text{pH} > 6,5$ a membrana sofre uma contração, o que leva a uma menor permeação de água devido à diminuição no tamanho dos poros.

As Figuras 47-49 mostram a influência da concentração do PVA no coeficiente de difusão de água nas membranas de PVA/Ch em pH e temperaturas do sistema fisiológico ($\text{pH} 7,4$; 37°C). Observa-se que o incremento do percentual de PVA na blenda PVA/Ch eleva consideravelmente o coeficiente de difusão da água na membrana. A relação linear observada entre o conteúdo de PVA na blenda e o coeficiente de difusão indica a formação de uma matriz amorfa com baixo percentual/ou ausência de cristalinidade⁵⁷.

A energia de ativação, E_D , para o processo de difusão pode ser estimado a partir de relação de Arrhenius⁵⁸:

$$D = D_0 \cdot e^{-E_D / RT}$$

onde D_0 é um fator pré-exponencial, $R = 1,987 \text{ cal/mol.K}$, T a temperatura absoluta e E_D representa a energia de ativação necessária para levar ao processo de relaxação da cadeia polimérica devido à penetração do agente permeante (água).

A Figura 50 mostra a energia de ativação para a difusão de água nas membranas de PVA/Ch em função do percentual de PVA. O intervalo de temperaturas estudado neste trabalho foi de 298-315 K em solução fisiológica (PBS, $\text{pH} 7,4$).

Esta observação experimental pode indicar a quebra das ligações de hidrogênio nos hidrogéis em $\text{pH} < 7,0$. A elevação do pH ($\text{pH} > 6,0$) levaria à formação de novas ligações de hidrogênio devido ao processo de protonação/desprotonação de quitosana⁵⁶.

Desta maneira, quando a membrana está protonada ($\text{pH} < 7,0$), as forças de interação intermolecular PVA/Ch são reduzidas levando a uma maior permeação de água através da membrana. Em intervalos de $\text{pH} > 6,5$ a membrana sofre uma contração, o que leva a uma menor permeação de água devido à diminuição no tamanho dos poros.

As Figuras 47-49 mostram a influência da concentração do PVA no coeficiente de difusão de água nas membranas de PVA/Ch em pH e temperaturas do sistema fisiológico ($\text{pH} 7,4$; 37°C). Observa-se que o incremento do percentual de PVA na blenda PVA/Ch eleva consideravelmente o coeficiente de difusão da água na membrana. A relação linear observada entre o conteúdo de PVA na blenda e o coeficiente de difusão indica a formação de uma matriz amorfa com baixo percentual/ou ausência de cristalinidade⁵⁷.

A energia de ativação, E_D , para o processo de difusão pode ser estimado a partir de relação de Arrhenius⁵⁸:

$$D = D_0 \cdot e^{-E_D / RT}$$

onde D_0 é um fator pré-exponencial, $R = 1,987 \text{ cal/mol.K}$, T a temperatura absoluta e E_D representa a energia de ativação necessária para levar ao processo de relaxação da cadeia polimérica devido à penetração do agente permeante (água).

A Figura 50 mostra a energia de ativação para a difusão de água nas membranas de PVA/Ch em função do percentual de PVA. O intervalo de temperaturas estudado neste trabalho foi de 298-315 K em solução fisiológica (PBS, $\text{pH} 7,4$).

Esta observação experimental pode indicar a quebra das ligações de hidrogênio nos hidrogéis em $\text{pH} < 7,0$. A elevação do pH ($\text{pH} > 6,0$) levaria à formação de novas ligações de hidrogênio devido ao processo de protonação/desprotonação de quitosana⁵⁶.

Desta maneira, quando a membrana está protonada ($\text{pH} < 7,0$), as forças de interação intermolecular PVA/Ch são reduzidas levando a uma maior permeação de água através da membrana. Em intervalos de $\text{pH} > 6,5$ a membrana sofre uma contração, o que leva a uma menor permeação de água devido à diminuição no tamanho dos poros.

As Figuras 47-49 mostram a influência da concentração do PVA no coeficiente de difusão de água nas membranas de PVA/Ch em pH e temperaturas do sistema fisiológico ($\text{pH} 7,4$; 37°C). Observa-se que o incremento do percentual de PVA na blenda PVA/Ch eleva consideravelmente o coeficiente de difusão da água na membrana. A relação linear observada entre o conteúdo de PVA na blenda e o coeficiente de difusão indica a formação de uma matriz amorfa com baixo percentual/ou ausência de cristalinidade⁵⁷.

A energia de ativação, E_D , para o processo de difusão pode ser estimado a partir de relação de Arrhenius⁵⁸:

$$D = D_0 \cdot e^{-E_D / RT}$$

onde D_0 é um fator pré-exponencial, $R = 1,987 \text{ cal/mol.K}$, T a temperatura absoluta e E_D representa a energia de ativação necessária para levar ao processo de relaxação da cadeia polimérica devido à penetração do agente permeante (água).

A Figura 50 mostra a energia de ativação para a difusão de água nas membranas de PVA/Ch em função do percentual de PVA. O intervalo de temperaturas estudado neste trabalho foi de 298-315 K em solução fisiológica (PBS, $\text{pH} 7,4$).

Os dados da Figura 50 indicam que a metodologia de preparo das membranas de PVA/Ch exerce uma influência significativa na E_D para a difusão de água.

A membrana PVA/Ch preparada pela evaporação de solvente (Figura 50B) mostra uma significativa diminuição na E_D com o incremento do percentual de PVA na blenda PVA/Ch. Como ressaltado anteriormente, este tipo de membrana parece ser formada essencialmente por uma matriz amorfa. O elevado percentual do componente mais hidrofílico (PVA) levaria a uma menor energia para a relaxação das cadeias poliméricas e consequente passagem do permeante (água). Por outro lado, a membrana PVA/Ch preparada sem a adição de NaCl (Figura 50-C) apresenta um aumento significativo na E_D indicando a possível existência de uma estrutura de poros não interconectados ou colapsados. Do ponto de vista termodinâmico, tais superfícies internas de descontinuidade elevariam o coeficiente de difusão devido à uma diminuição no livre caminho médio das moléculas de água. O livre caminho médio das moléculas de água definido aqui representa a média de espaço percorrido por todas as moléculas de água antes de chocarem com as moléculas da membrana de PVA/Ch. Como existe uma menor interação entre as moléculas de água e a membrana de PVA/Ch, E_D sofreria um incremento significativo como demonstrado na Figura 50 C, o que estaria de acordo com os trabalhos de Pradas e outros⁵⁸ bem como as micrografias MEV apresentadas neste trabalho.

A membrana de PVA/Ch preparada para adição de NaCl (Figura 50-A) mostra que a E_D permanece praticamente constante ao longo do %PVA indicando a existência de uma estrutura de macroporos. Neste caso, o percentual de PVA não representa o fator limitante no processo de formação de poros. A variável neste caso seria a adição do sal (NaCl). A adição do NaCl leva à formação de uma estrutura de macroporos interconectados com elevado caminho médio das moléculas de água e E_D constante. A Tabela 4 mostra os valores de n para a sorção de água (PBS; ph 7,4) para as membranas de PVA/Ch.

Os dados da Figura 50 indicam que a metodologia de preparo das membranas de PVA/Ch exerce uma influência significativa na E_D para a difusão de água.

A membrana PVA/Ch preparada pela evaporação de solvente (Figura 50B) mostra uma significativa diminuição na E_D com o incremento do percentual de PVA na blenda PVA/Ch. Como ressaltado anteriormente, este tipo de membrana parece ser formada essencialmente por uma matriz amorfa. O elevado percentual do componente mais hidrofílico (PVA) levaria a uma menor energia para a relaxação das cadeias poliméricas e conseqüente passagem do permeante (água). Por outro lado, a membrana PVA/Ch preparada sem a adição de NaCl (Figura 50-C) apresenta um aumento significativo na E_D indicando a possível existência de uma estrutura de poros não interconectados ou colapsados. Do ponto de vista termodinâmico, tais superfícies internas de descontinuidade elevariam o coeficiente de difusão devido à uma diminuição no livre caminho médio das moléculas de água. O livre caminho médio das moléculas de água definido aqui representa a média de espaço percorrido por todas as moléculas de água antes de chocarem com as moléculas da membrana de PVA/Ch. Como existe uma menor interação entre as moléculas de água e a membrana de PVA/Ch, E_D sofreria um incremento significativo como demonstrado na Figura 50 C, o que estaria de acordo com os trabalhos de Pradas e outros⁵⁸ bem como as micrografias MEV apresentadas neste trabalho.

A membrana de PVA/Ch preparada para adição de NaCl (Figura 50-A) mostra que a E_D permanece praticamente constante ao longo do %PVA indicando a existência de uma estrutura de macroporos. Neste caso, o percentual de PVA não representa o fator limitante no processo de formação de poros. A variável neste caso seria a adição do sal (NaCl). A adição do NaCl leva à formação de uma estrutura de macroporos interconectados com elevado caminho médio das moléculas de água e E_D constante. A Tabela 4 mostra os valores de n para a sorção de água (PBS; ph 7,4) para as membranas de PVA/Ch.

Os dados da Figura 50 indicam que a metodologia de preparo das membranas de PVA/Ch exerce uma influência significativa na E_D para a difusão de água.

A membrana PVA/Ch preparada pela evaporação de solvente (Figura 50B) mostra uma significativa diminuição na E_D com o incremento do percentual de PVA na blenda PVA/Ch. Como ressaltado anteriormente, este tipo de membrana parece ser formada essencialmente por uma matriz amorfa. O elevado percentual do componente mais hidrofílico (PVA) levaria a uma menor energia para a relaxação das cadeias poliméricas e conseqüente passagem do permeante (água). Por outro lado, a membrana PVA/Ch preparada sem a adição de NaCl (Figura 50-C) apresenta um aumento significativo na E_D indicando a possível existência de uma estrutura de poros não interconectados ou colapsados. Do ponto de vista termodinâmico, tais superfícies internas de descontinuidade elevariam o coeficiente de difusão devido à uma diminuição no livre caminho médio das moléculas de água. O livre caminho médio das moléculas de água definido aqui representa a média de espaço percorrido por todas as moléculas de água antes de chocarem com as moléculas da membrana de PVA/Ch. Como existe uma menor interação entre as moléculas de água e a membrana de PVA/Ch, E_D sofreria um incremento significativo como demonstrado na Figura 50 C, o que estaria de acordo com os trabalhos de Pradas e outros⁵⁸ bem como as micrografias MEV apresentadas neste trabalho.

A membrana de PVA/Ch preparada para adição de NaCl (Figura 50-A) mostra que a E_D permanece praticamente constante ao longo do %PVA indicando a existência de uma estrutura de macroporos. Neste caso, o percentual de PVA não representa o fator limitante no processo de formação de poros. A variável neste caso seria a adição do sal (NaCl). A adição do NaCl leva à formação de uma estrutura de macroporos interconectados com elevado caminho médio das moléculas de água e E_D constante. A Tabela 4 mostra os valores de n para a sorção de água (PBS; ph 7,4) para as membranas de PVA/Ch.

De uma maneira geral os resultados indicam um comportamento anômalo para o processo de sorção de água, independente da composição das membranas de PVA/Ch. Os resultados observados para n (Tabela 4) indicam que o processo de relaxação macromolecular existe na membrana de PVA/Ch e exerce uma influência significativa no fenômeno de transporte do permeante (água) no processo de intumescimento.

De uma maneira geral os resultados indicam um comportamento anômalo para o processo de sorção de água, independente da composição das membranas de PVA/Ch. Os resultados observados para n (Tabela 4) indicam que o processo de relaxação macromolecular existe na membrana de PVA/Ch e exerce uma influência significativa no fenômeno de transporte do permeante (água) no processo de intumescimento.

De uma maneira geral os resultados indicam um comportamento anômalo para o processo de sorção de água, independente da composição das membranas de PVA/Ch. Os resultados observados para n (Tabela 4) indicam que o processo de relaxação macromolecular existe na membrana de PVA/Ch e exerce uma influência significativa no fenômeno de transporte do permeante (água) no processo de intumescimento.

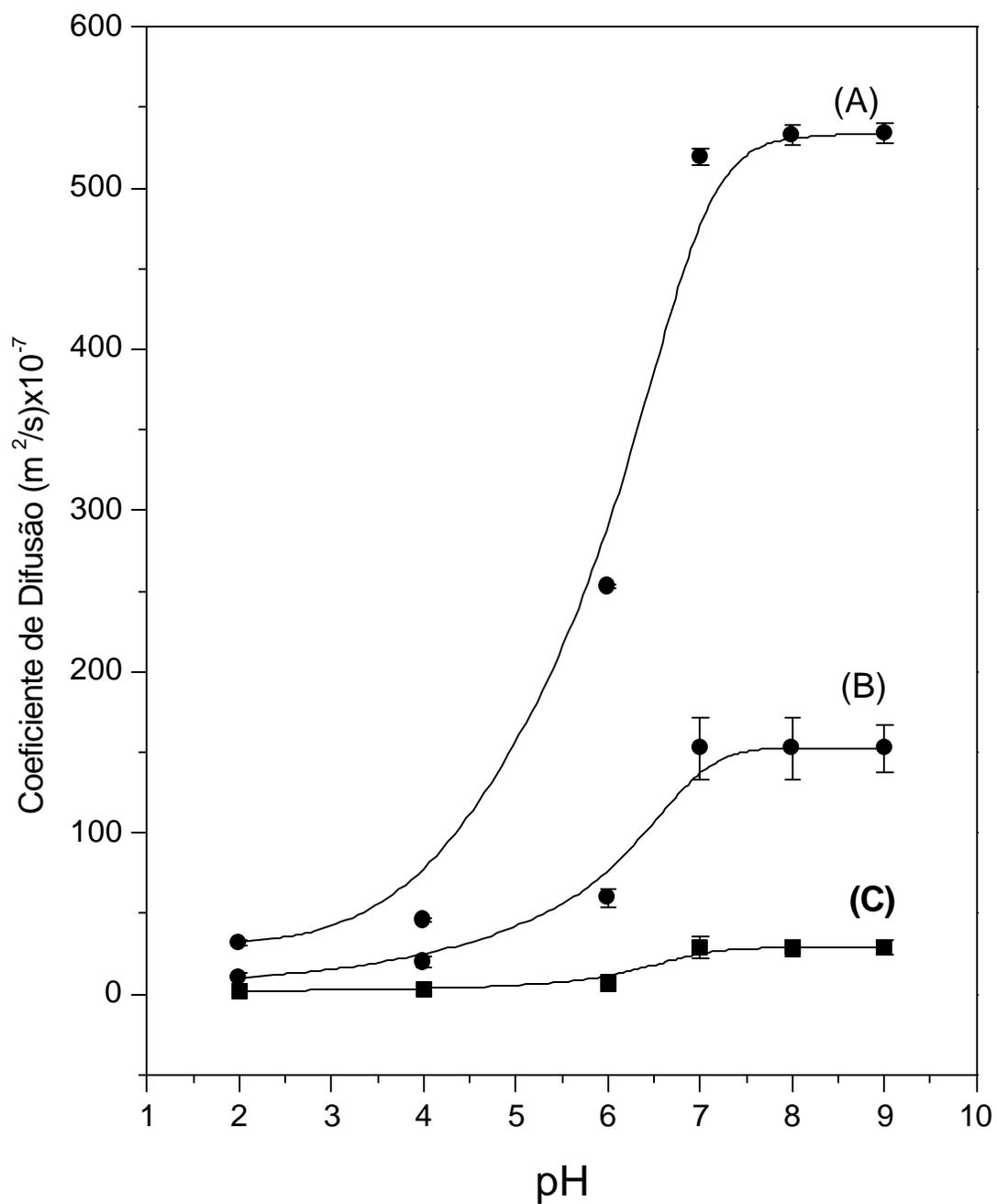


Figura 44. Influência do pH no coeficiente de difusão (PBS 7,4; 37°C) da membrana de PVA/Ch obtida pela técnica de evaporação do solvente. %PVA (m/m): 50% (A), 30% (B) e 20% (C).

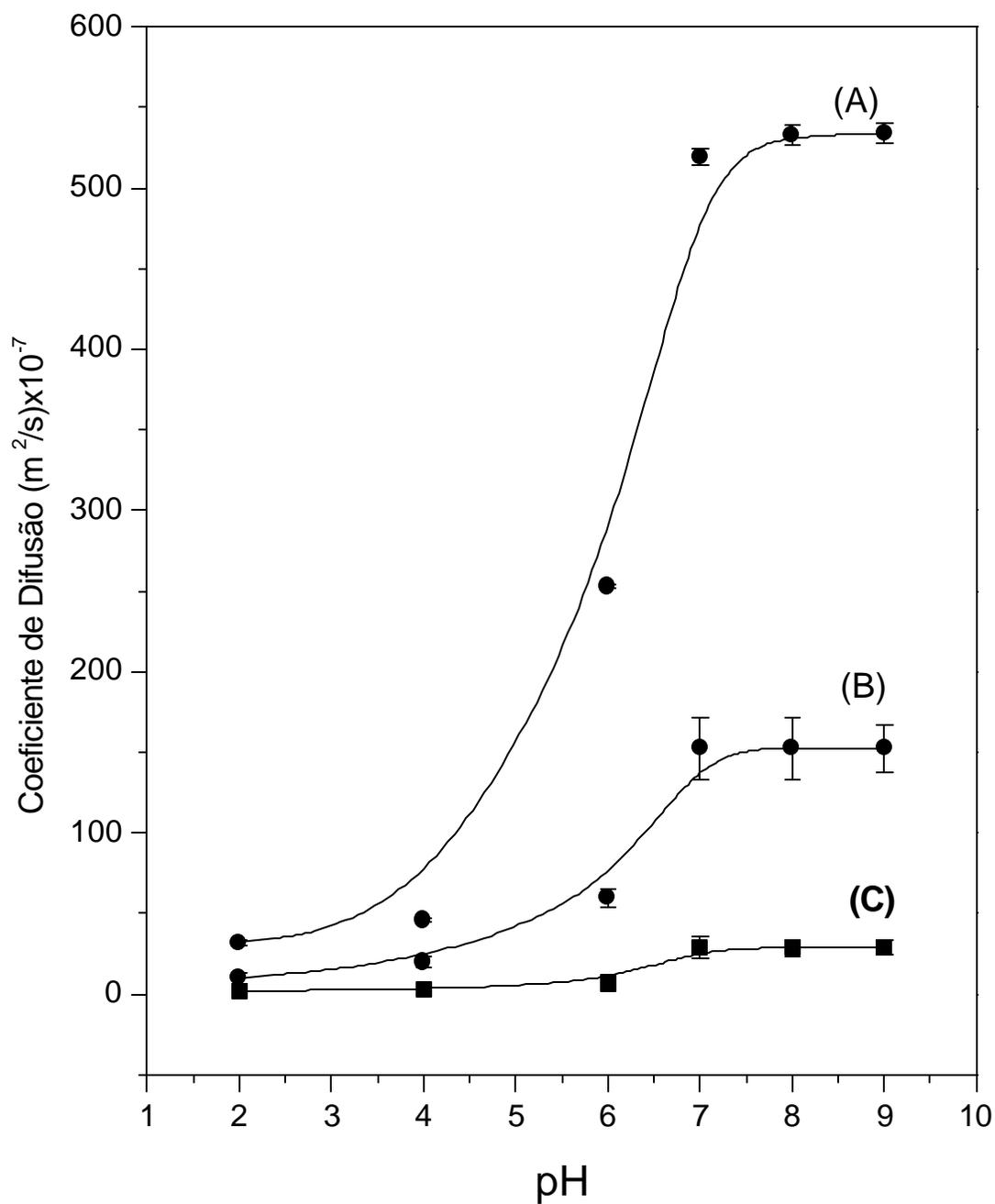


Figura 44. Influência do pH no coeficiente de difusão (PBS 7,4; 37°C) da membrana de PVA/Ch obtida pela técnica de evaporação do solvente. %PVA (m/m): 50% (A), 30% (B) e 20% (C).

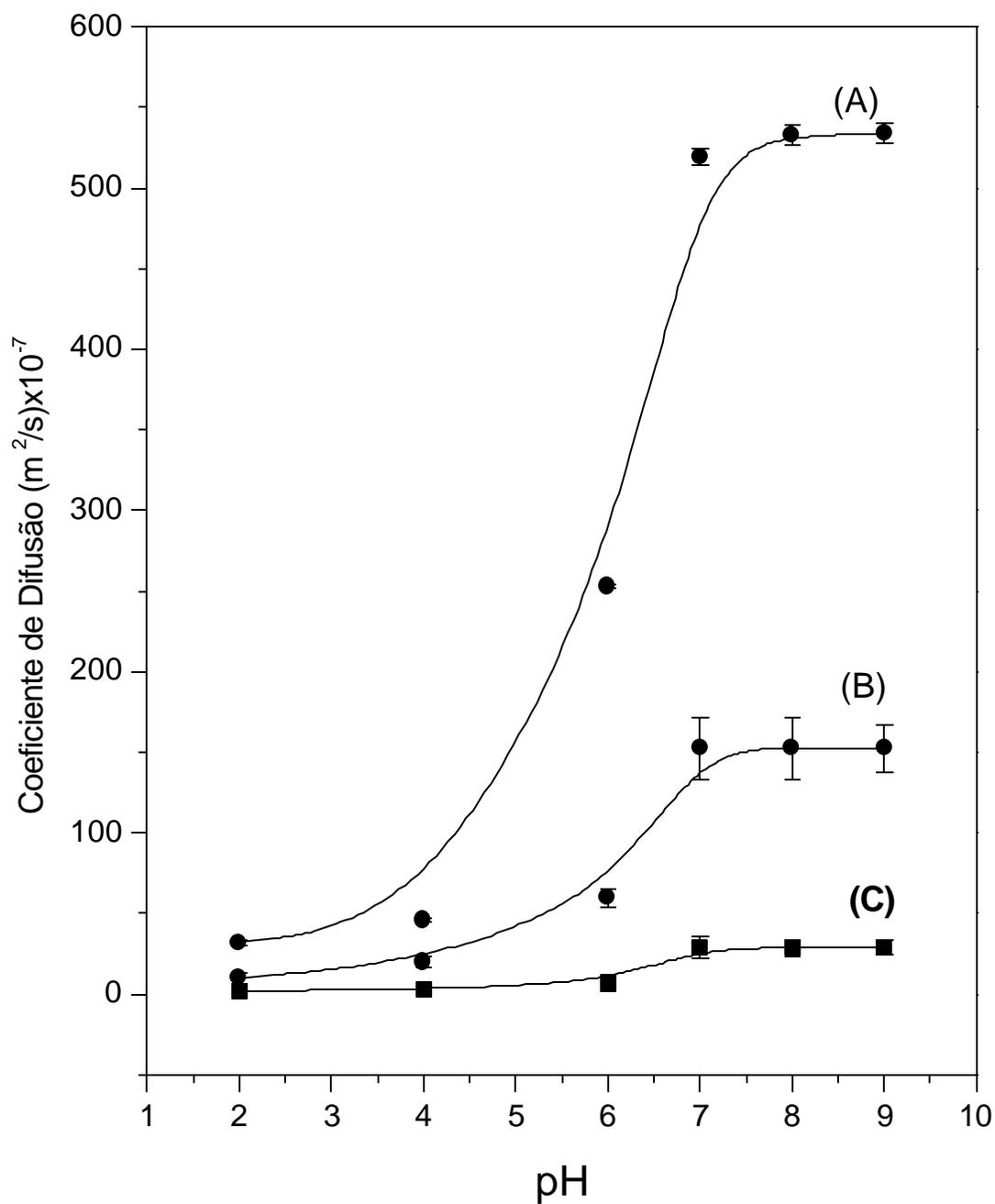


Figura 44. Influência do pH no coeficiente de difusão (PBS 7,4; 37°C) da membrana de PVA/Ch obtida pela técnica de evaporação do solvente. %PVA (m/m): 50% (A), 30% (B) e 20% (C).

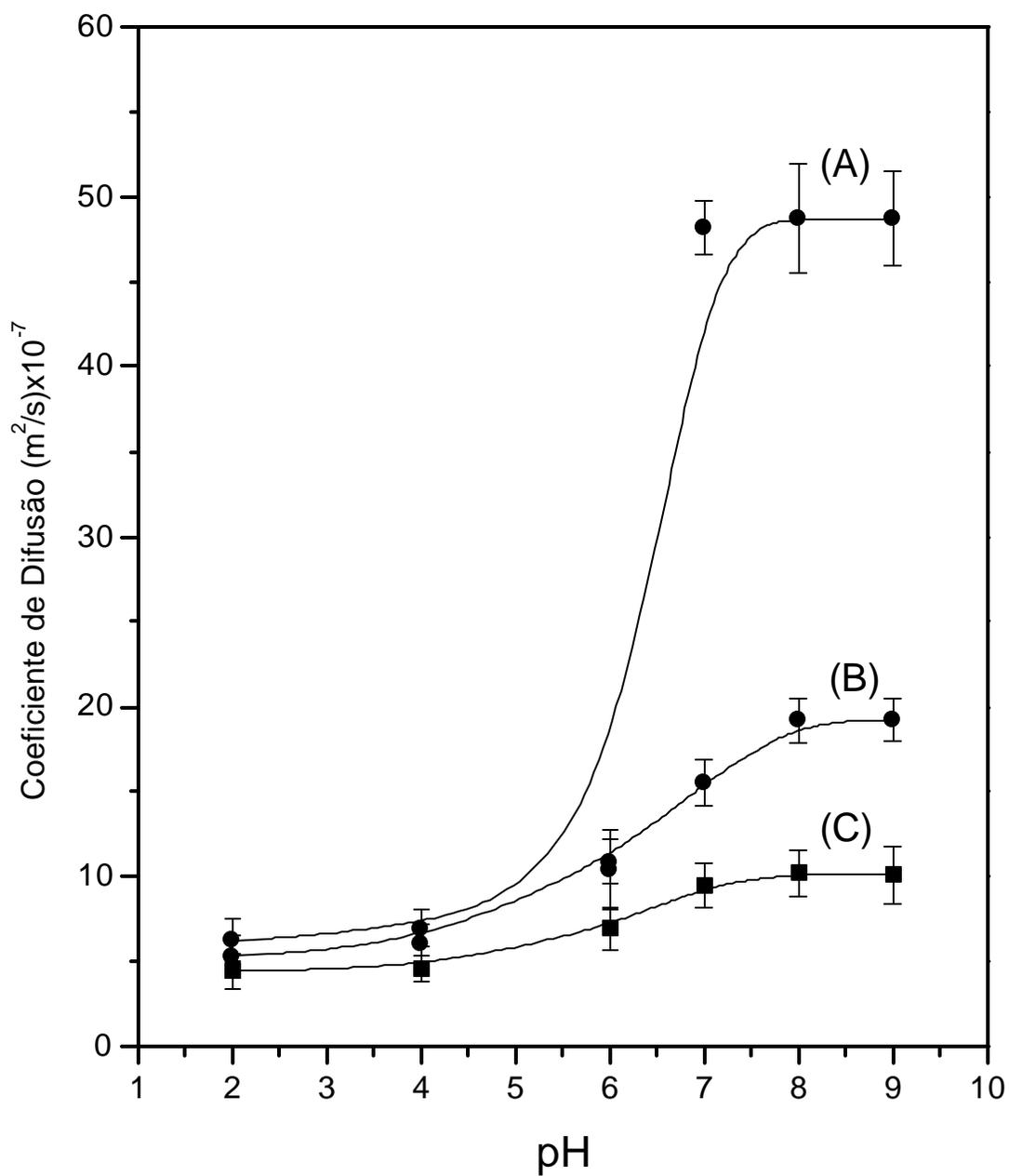


Figura 45. Influência do pH no coeficiente de difusão (PBS 7,4; 37°C) da membrana de PVA/Ch obtida sem adição de NaCl. %PVA (m/m): 50% (A), 30% (B) e 20% (C).

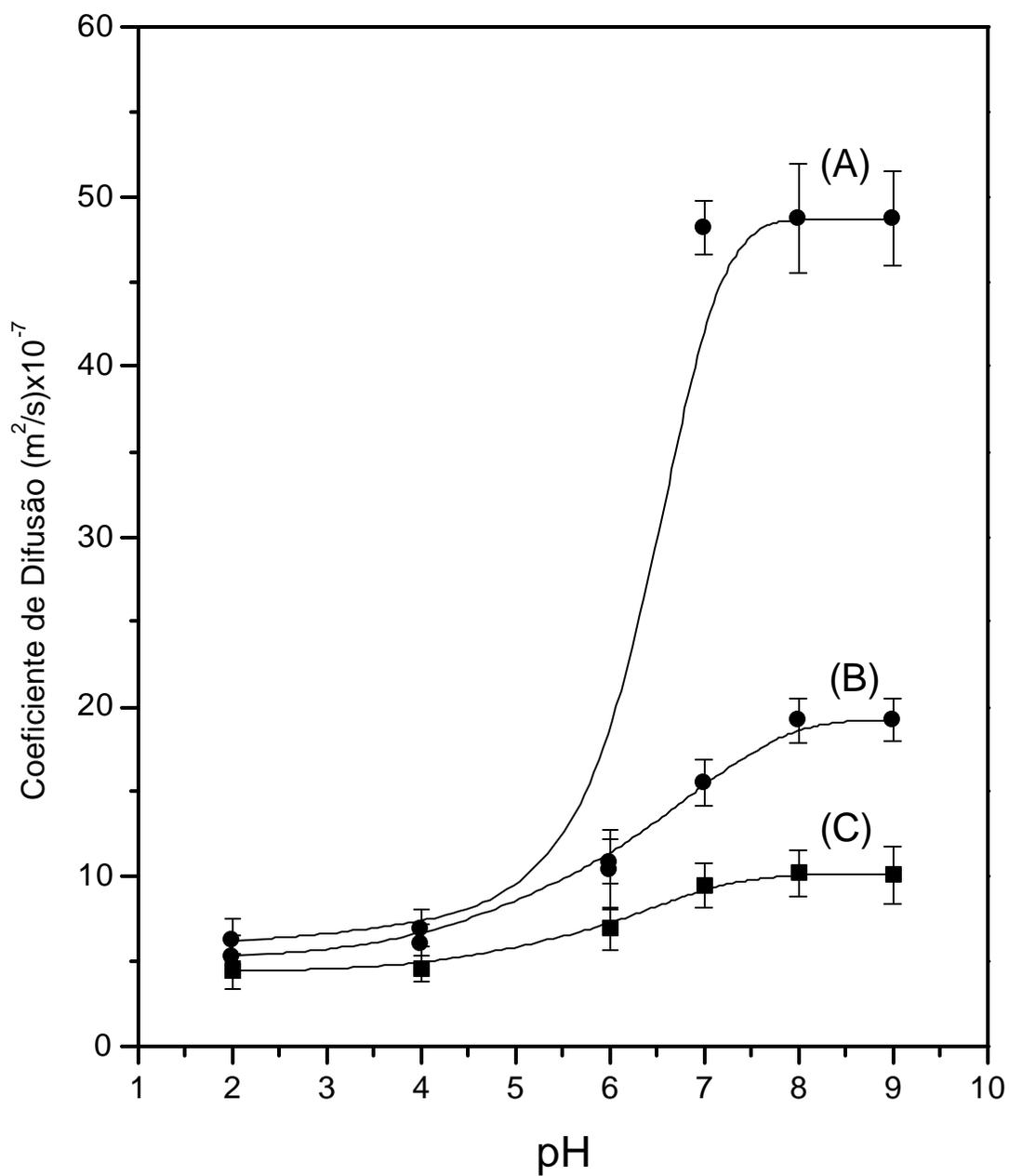


Figura 45. Influência do pH no coeficiente de difusão (PBS 7,4; 37°C) da membrana de PVA/Ch obtida sem adição de NaCl. %PVA (m/m): 50% (A), 30% (B) e 20% (C).

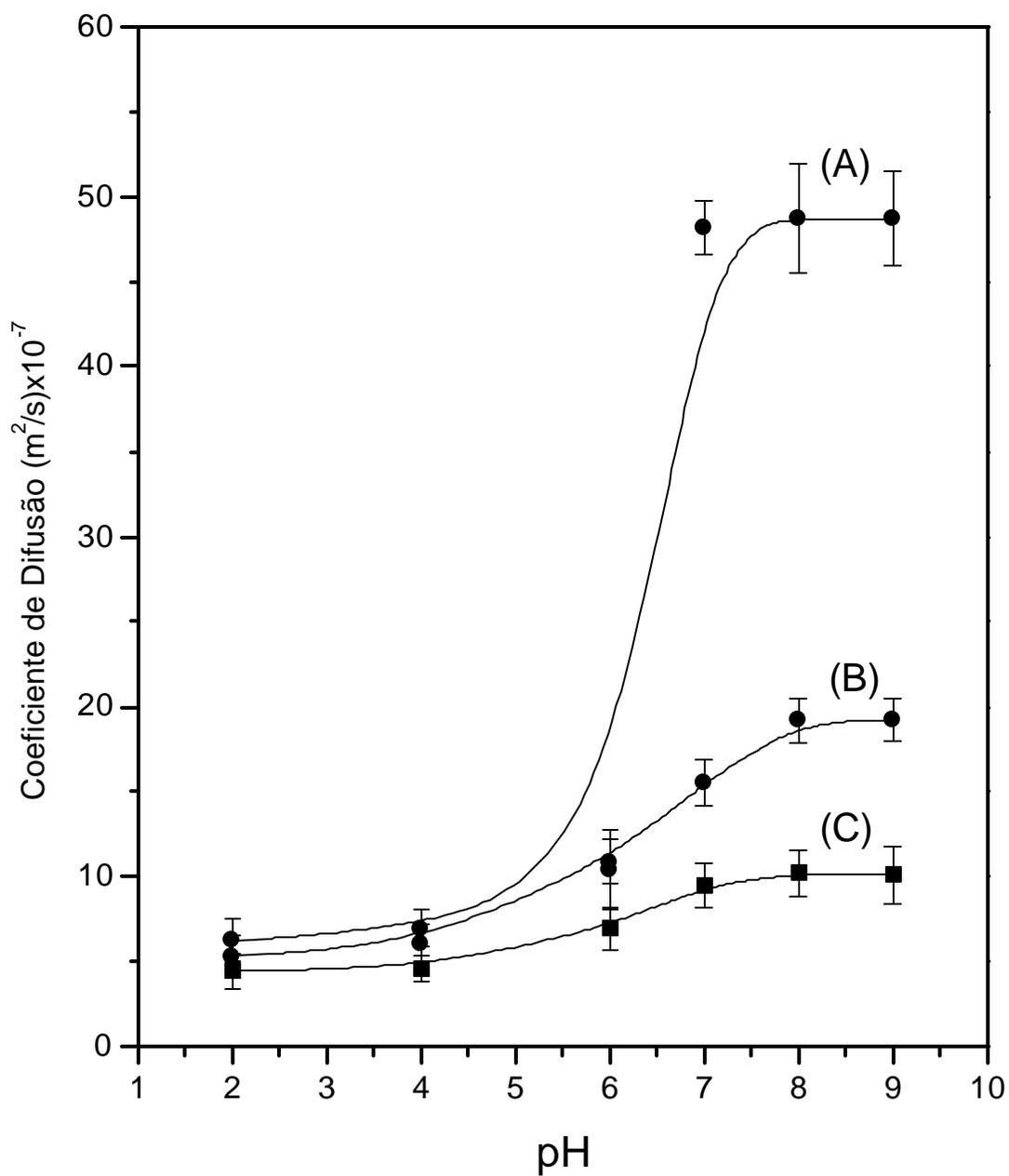


Figura 45. Influência do pH no coeficiente de difusão (PBS 7,4; 37°C) da membrana de PVA/Ch obtida sem adição de NaCl. %PVA (m/m): 50% (A), 30% (B) e 20% (C).

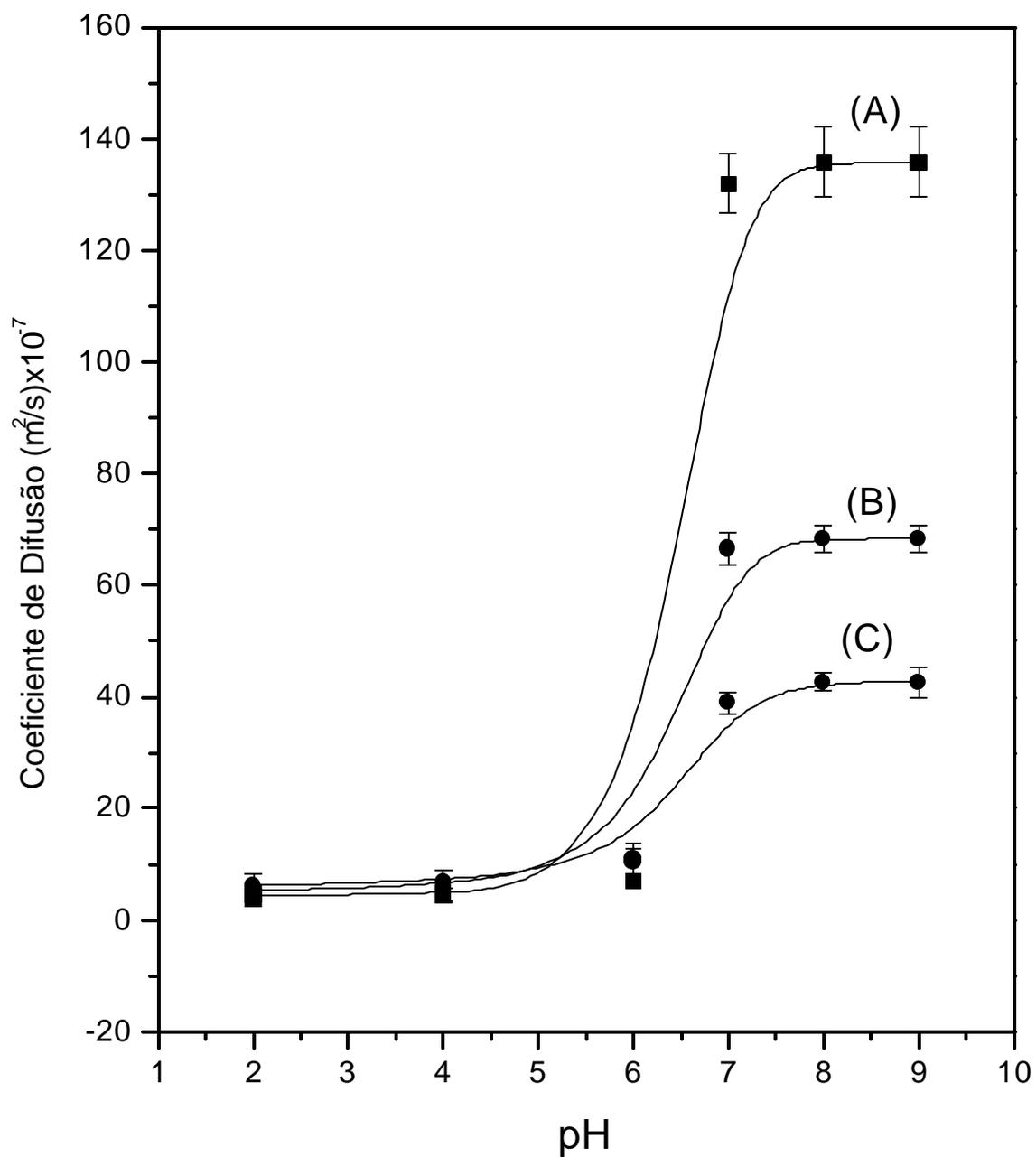


Figura 46. Influência do pH no coeficiente de difusão (PBS 7,4; 37°C) da membrana de PVA/Ch obtida com adição de NaCl. %PVA (m/m): 50% (A), 30% (B) e 20% (C).

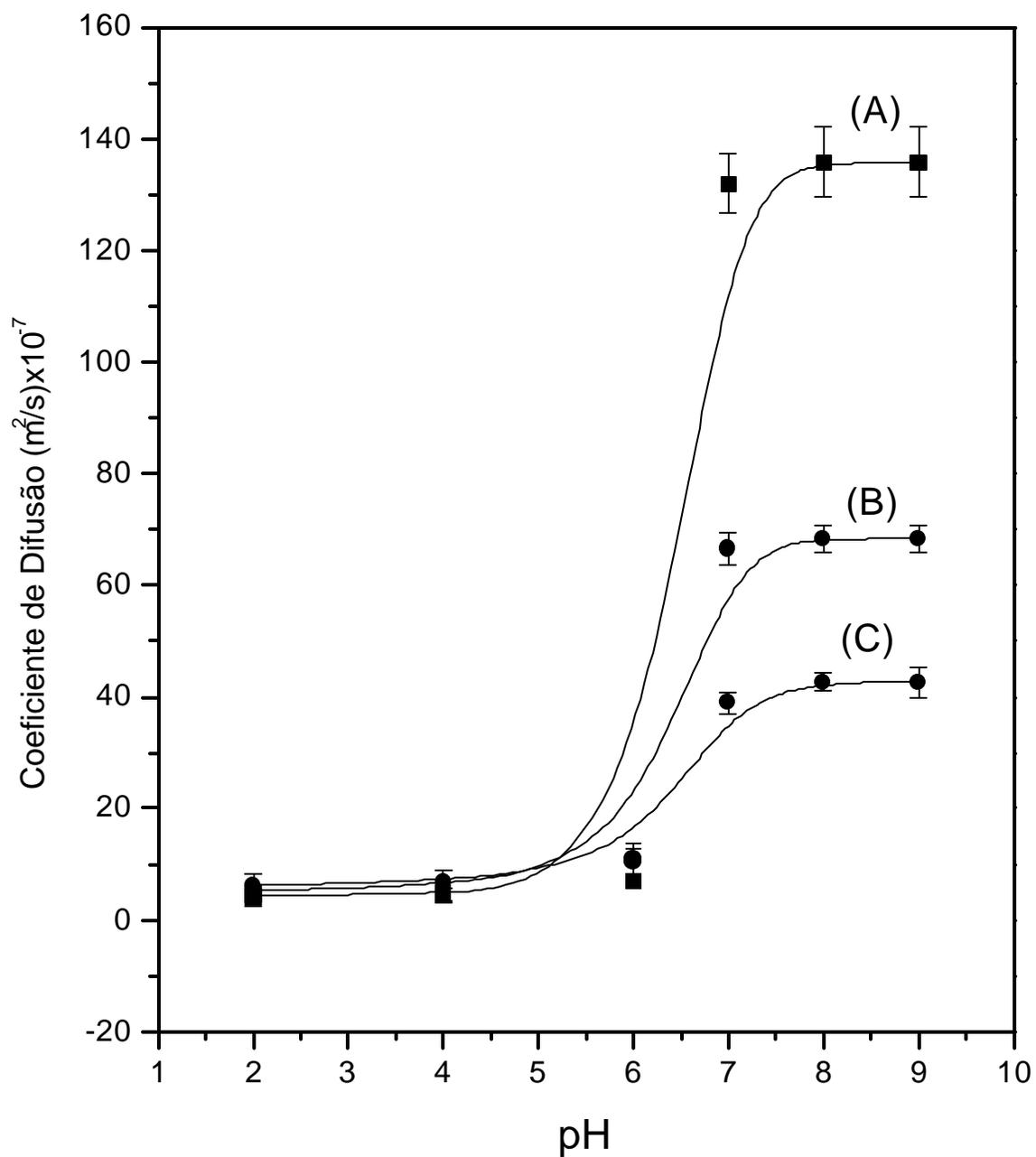


Figura 46. Influência do pH no coeficiente de difusão (PBS 7,4; 37°C) da membrana de PVA/Ch obtida com adição de NaCl. %PVA (m/m): 50% (A), 30% (B) e 20% (C).

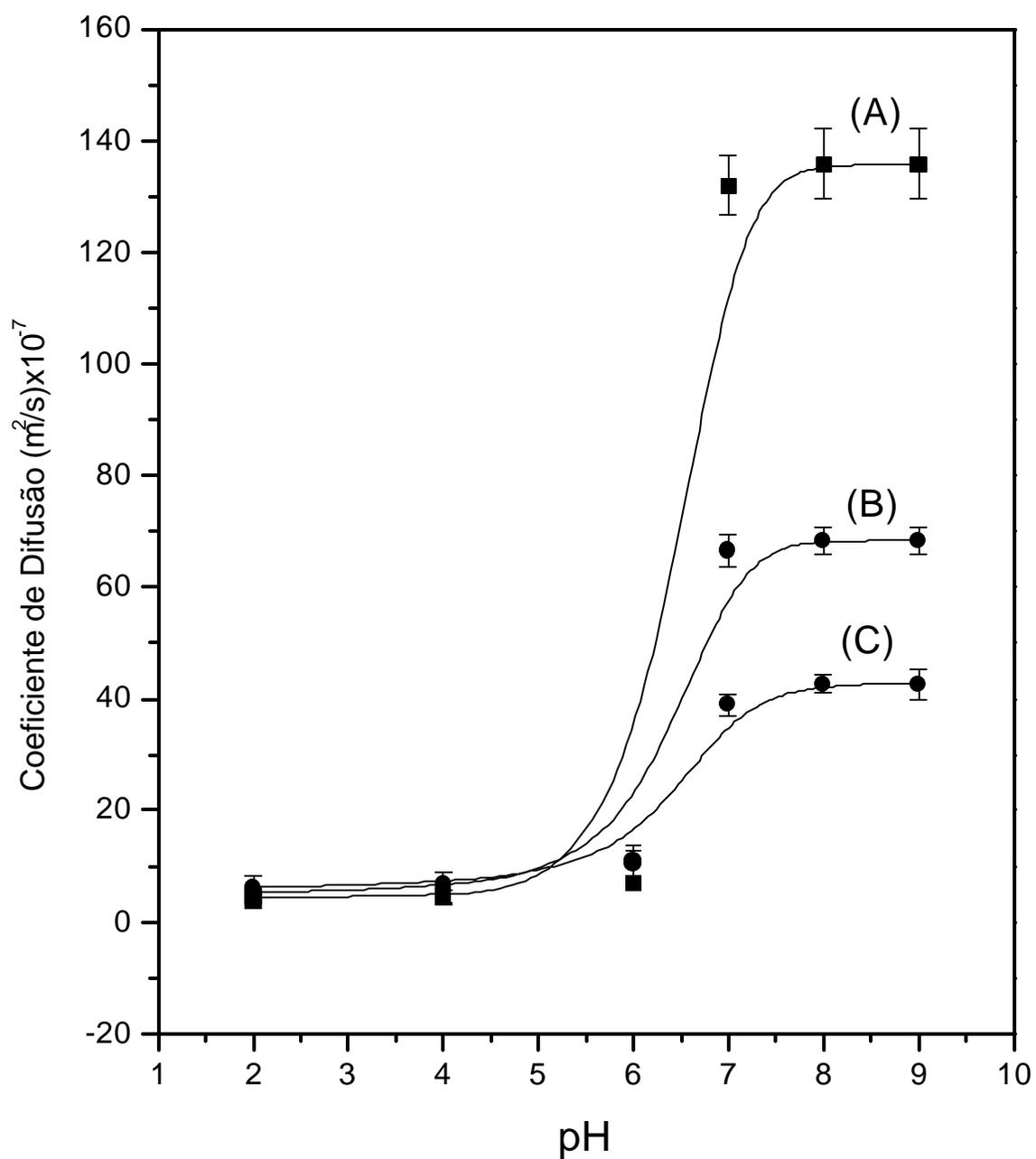


Figura 46. Influência do pH no coeficiente de difusão (PBS 7,4; 37°C) da membrana de PVA/Ch obtida com adição de NaCl. %PVA (m/m): 50% (A), 30% (B) e 20% (C).

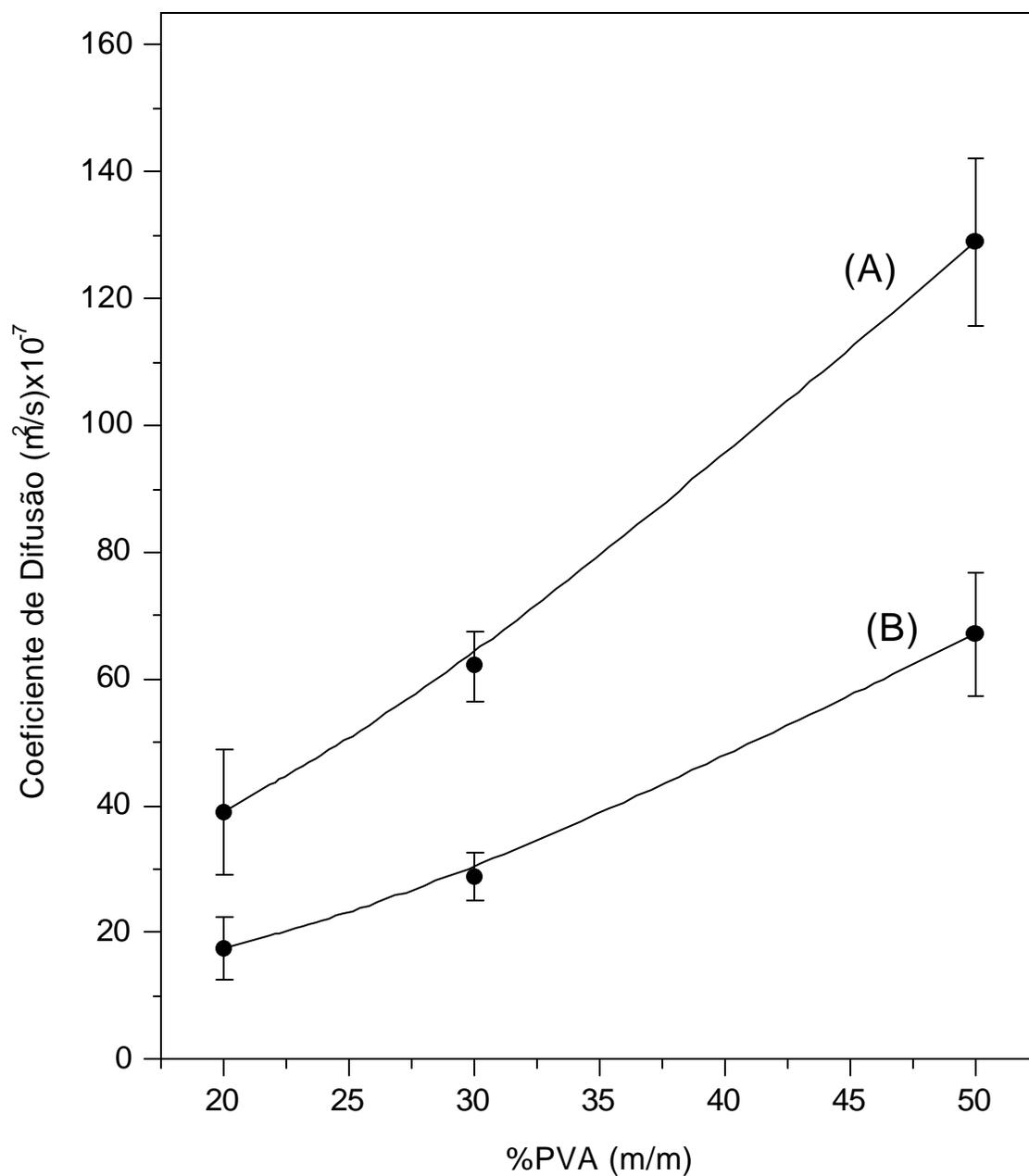


Figura 47. Dependência do coeficiente de difusão (PBS, pH 7,4) do percentual de PVA na membrana de PVA/Ch. Membrana preparada com adição de NaCl. Temperatura do sistema: 37°C (A) e 25°C (B).

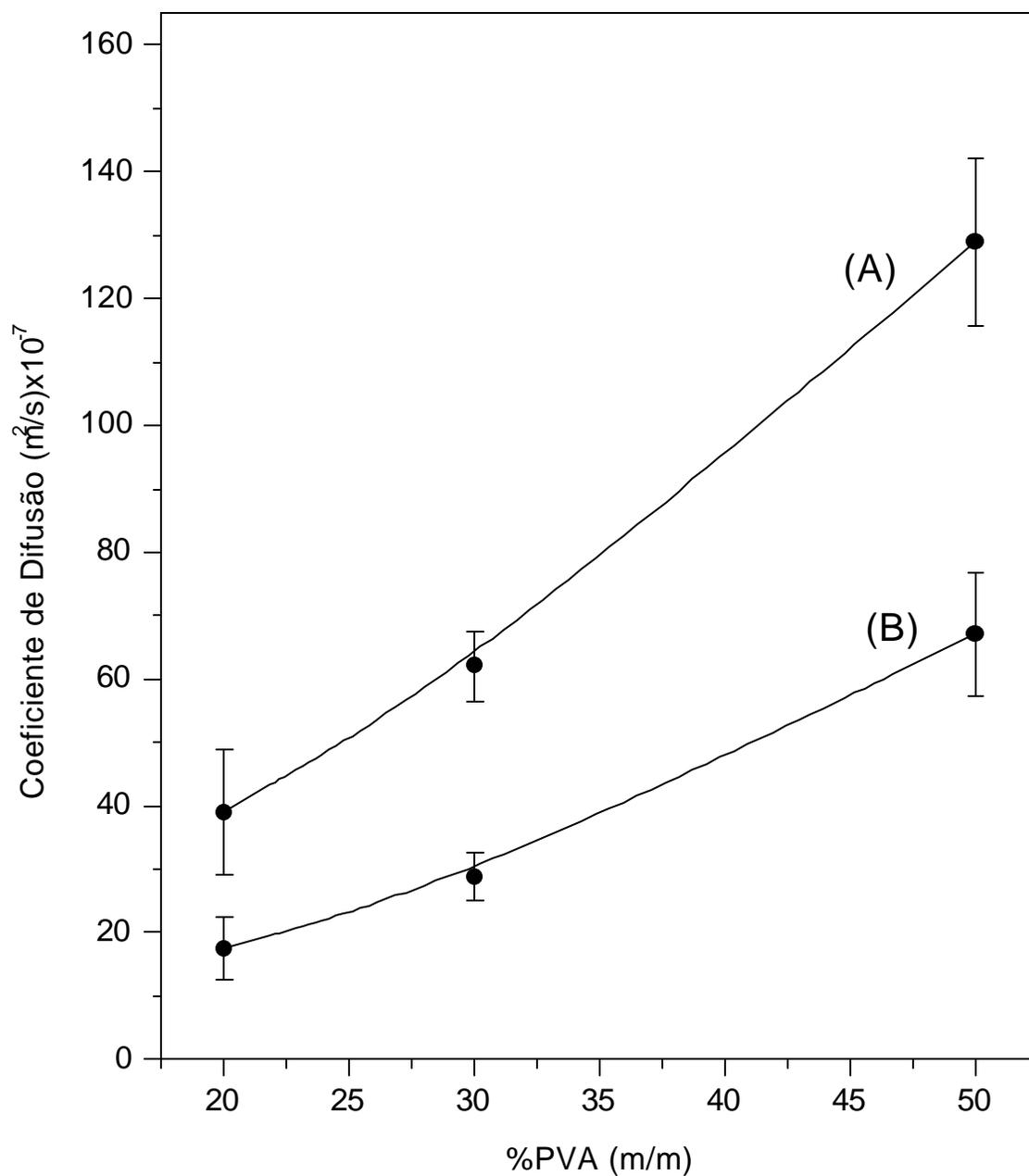


Figura 47. Dependência do coeficiente de difusão (PBS, pH 7,4) do percentual de PVA na membrana de PVA/Ch. Membrana preparada com adição de NaCl. Temperatura do sistema: 37°C (A) e 25°C (B).

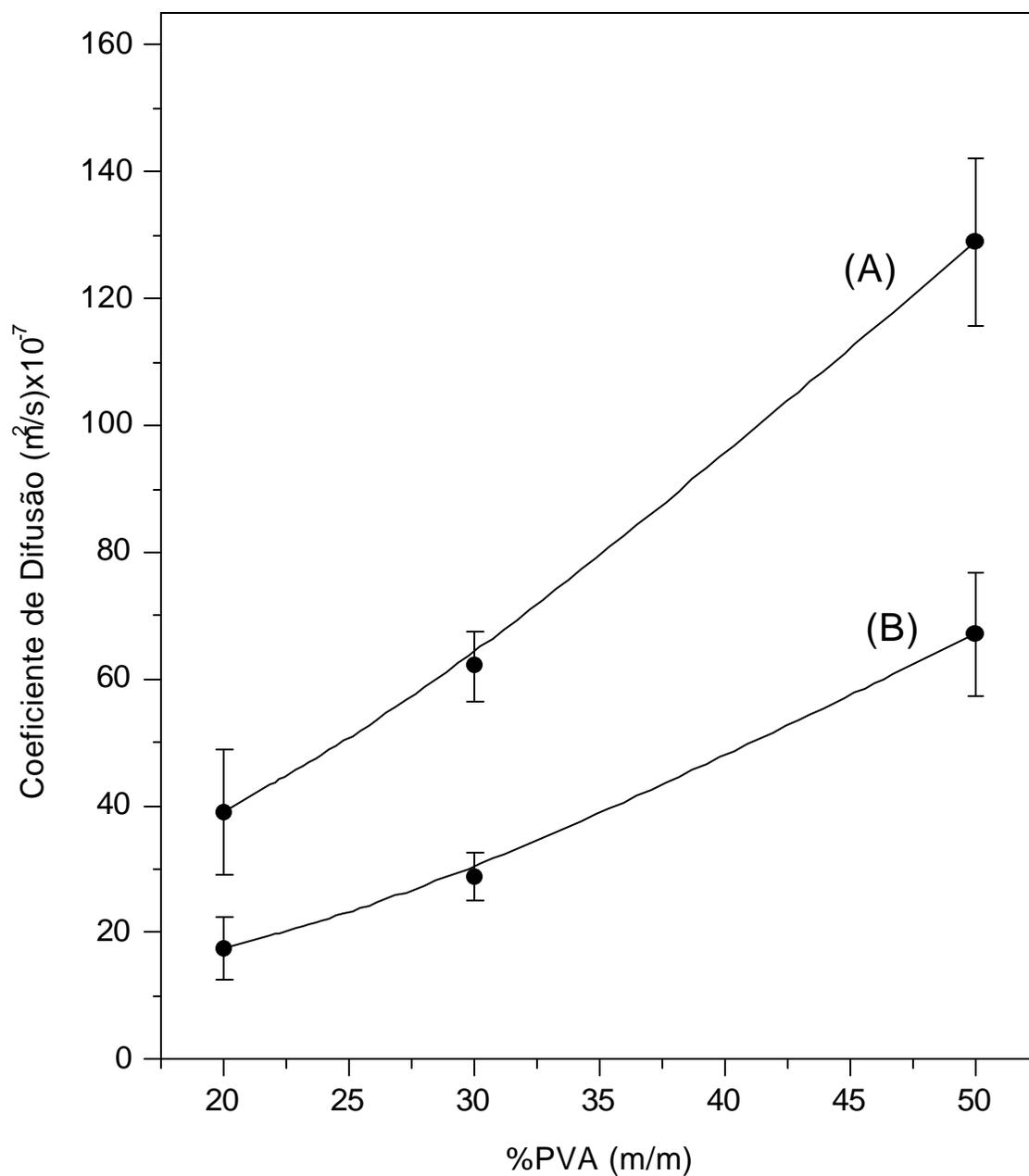


Figura 47. Dependência do coeficiente de difusão (PBS, pH 7,4) do percentual de PVA na membrana de PVA/Ch. Membrana preparada com adição de NaCl. Temperatura do sistema: 37°C (A) e 25°C (B).

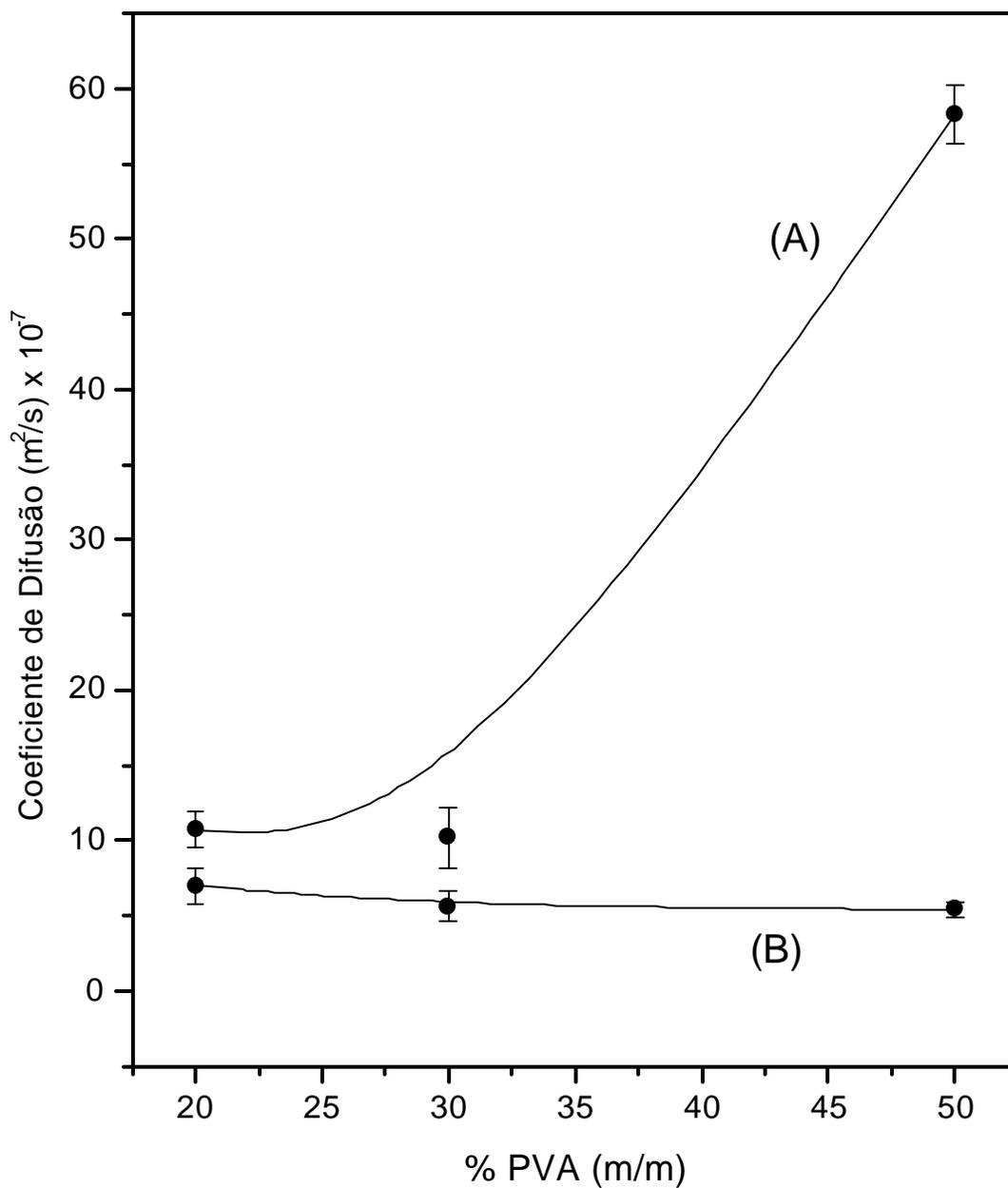


Figura 48. Dependência do coeficiente de difusão (PBS, pH 7,4) do percentual de PVA na membrana de PVA/Ch. Membrana preparada sem adição de NaCl. Temperatura do sistema: 37°C (A) e 25°C (B).

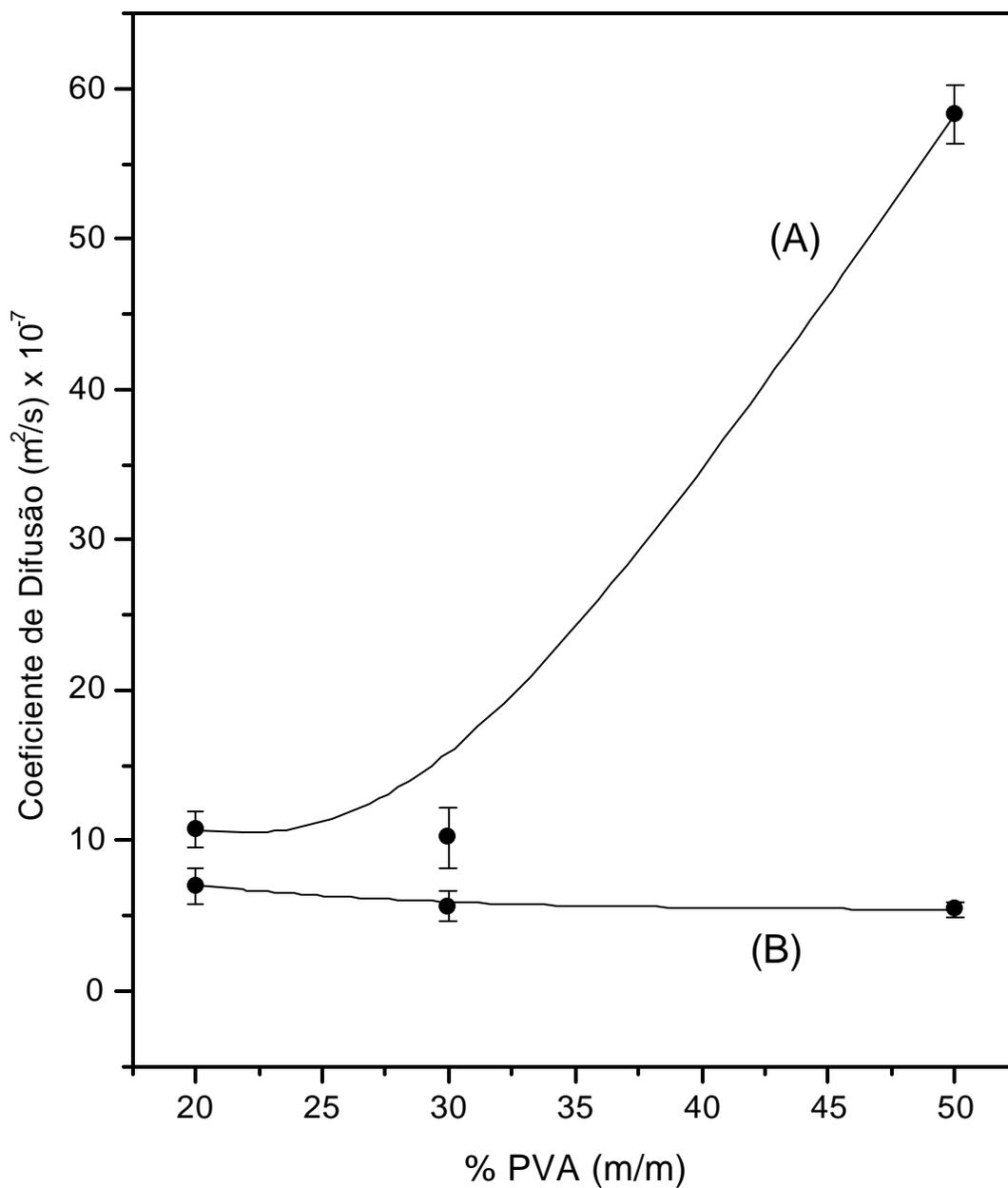


Figura 48. Dependência do coeficiente de difusão (PBS, pH 7,4) do percentual de PVA na membrana de PVA/Ch. Membrana preparada sem adição de NaCl. Temperatura do sistema: 37°C (A) e 25°C (B).

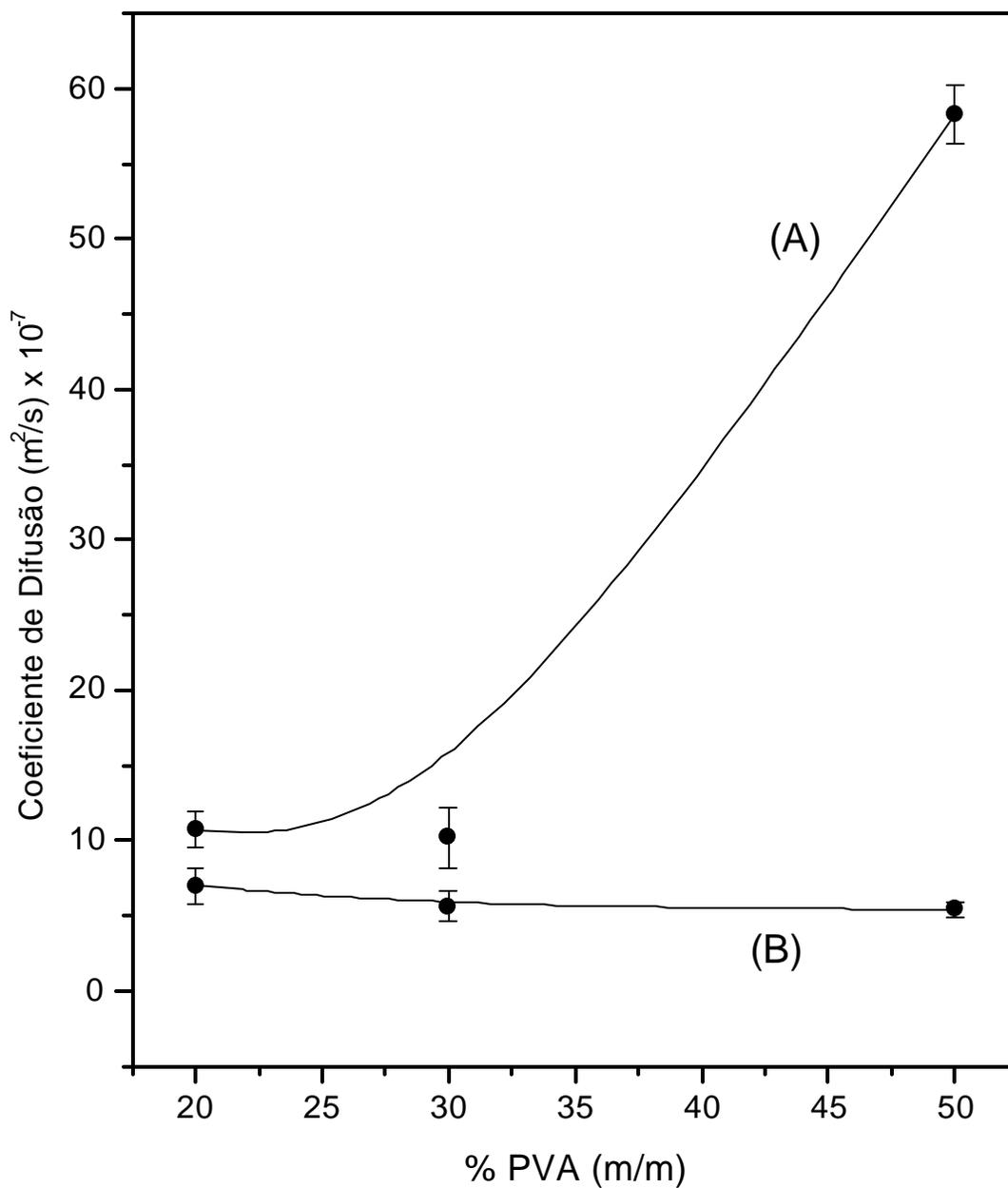


Figura 48. Dependência do coeficiente de difusão (PBS, pH 7,4) do percentual de PVA na membrana de PVA/Ch. Membrana preparada sem adição de NaCl. Temperatura do sistema: 37°C (A) e 25°C (B).

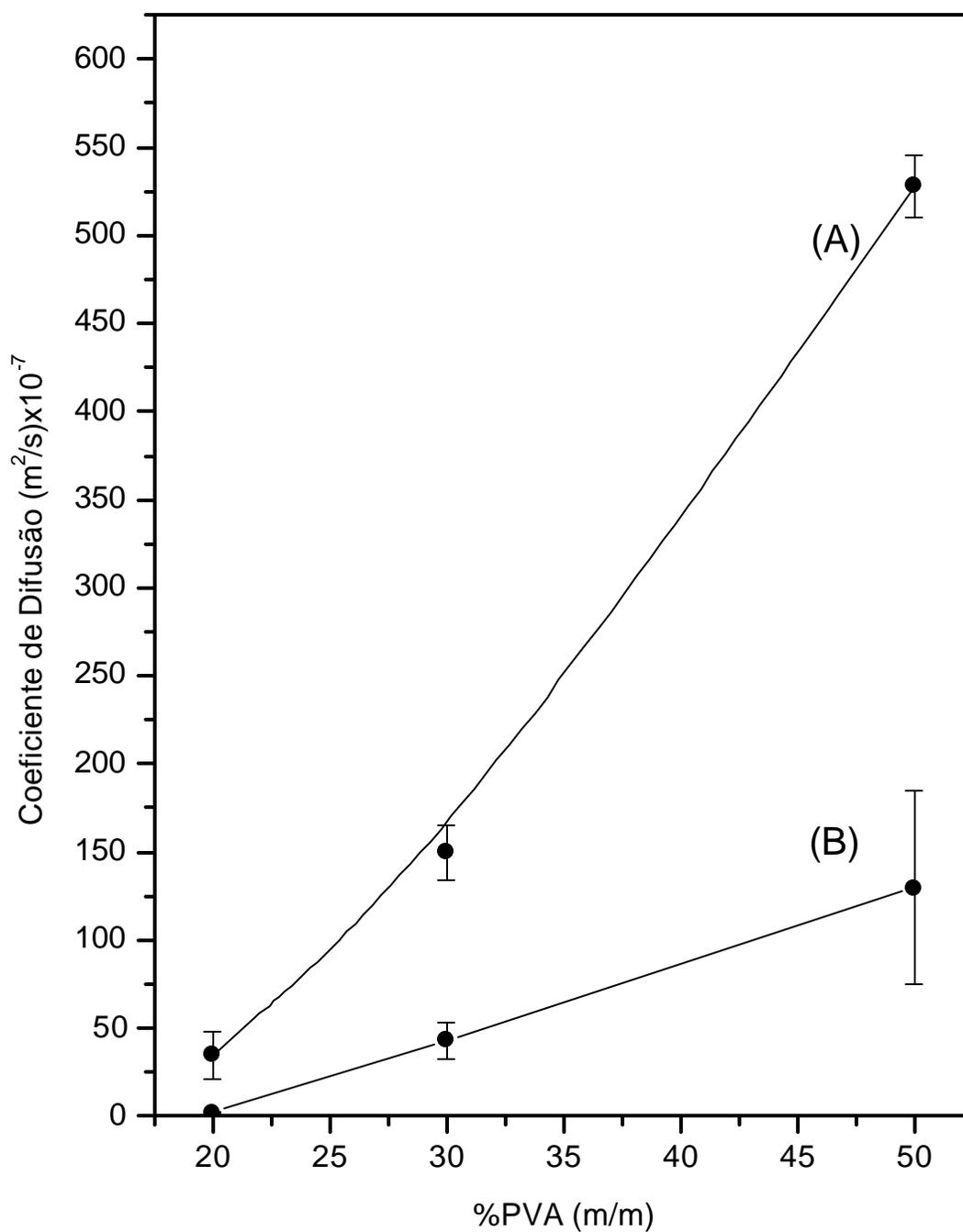


Figura 49. Dependência do coeficiente de difusão (PBS, pH 7,4) do percentual de PVA na membrana de PVA/Ch. Membrana preparada pela técnica de evaporação do solvente. Temperatura do sistema: 37°C (A) e 25°C (B).

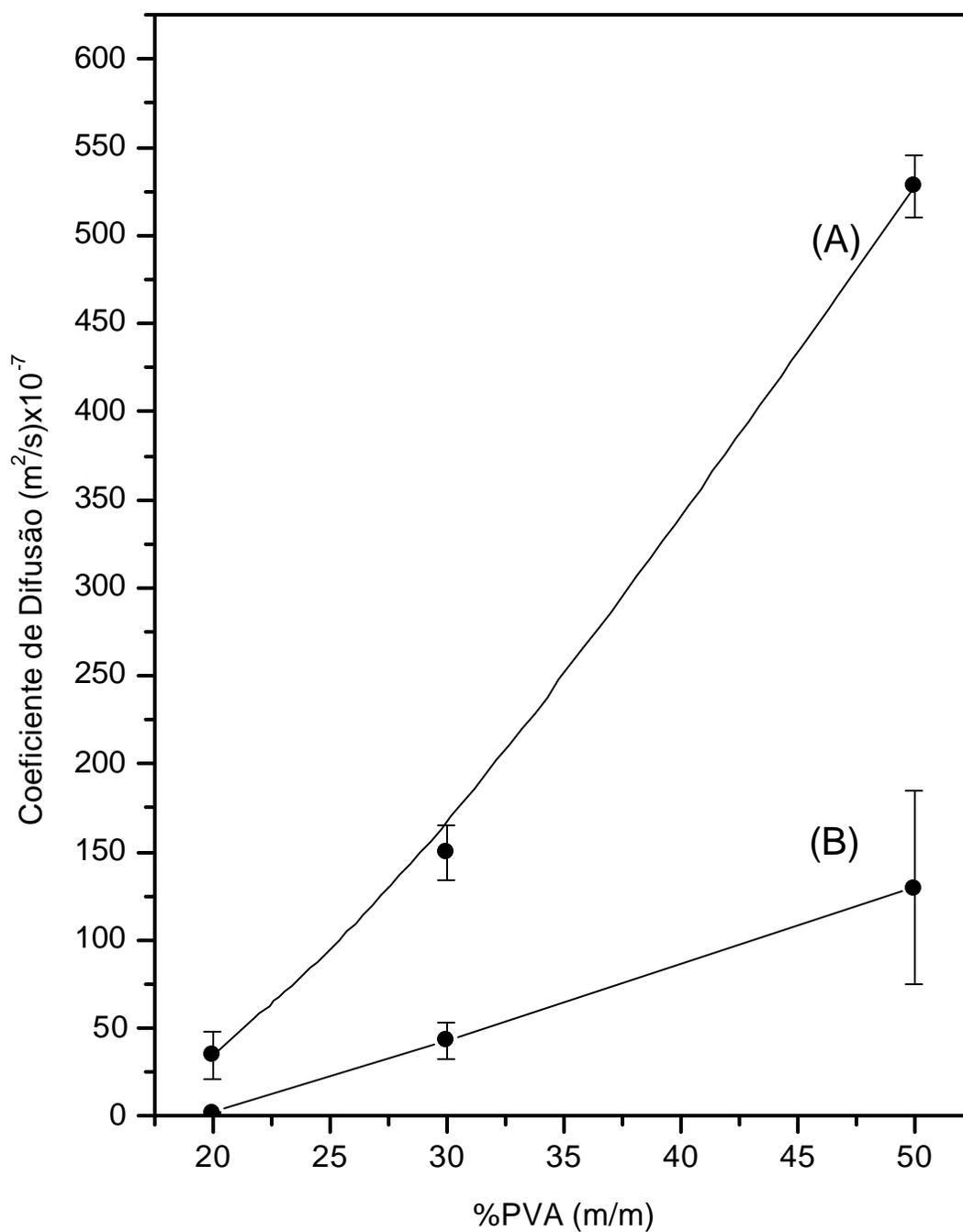


Figura 49. Dependência do coeficiente de difusão (PBS, pH 7,4) do percentual de PVA na membrana de PVA/Ch. Membrana preparada pela técnica de evaporação do solvente. Temperatura do sistema: 37°C (A) e 25°C (B).

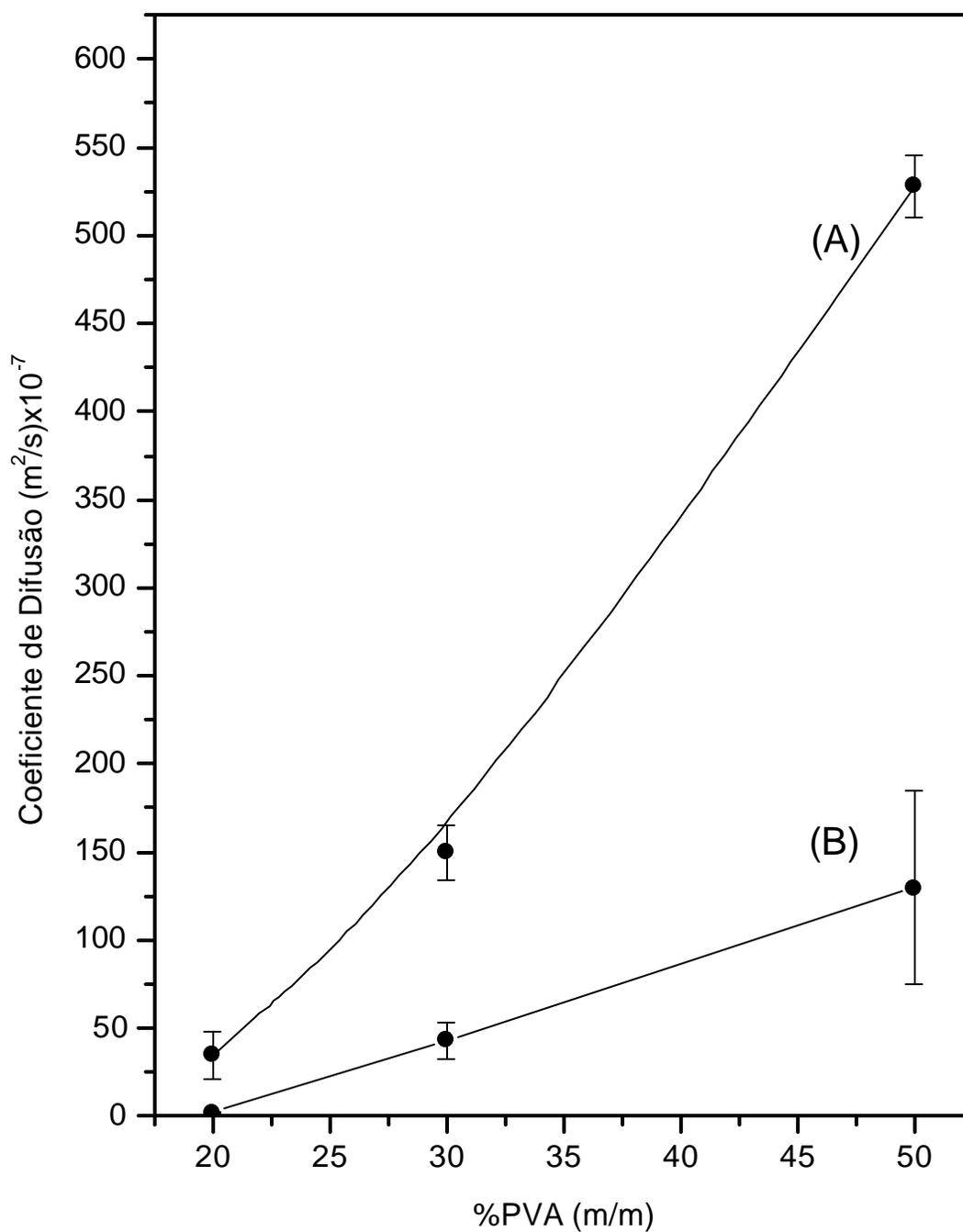


Figura 49. Dependência do coeficiente de difusão (PBS, pH 7,4) do percentual de PVA na membrana de PVA/Ch. Membrana preparada pela técnica de evaporação do solvente. Temperatura do sistema: 37°C (A) e 25°C (B).

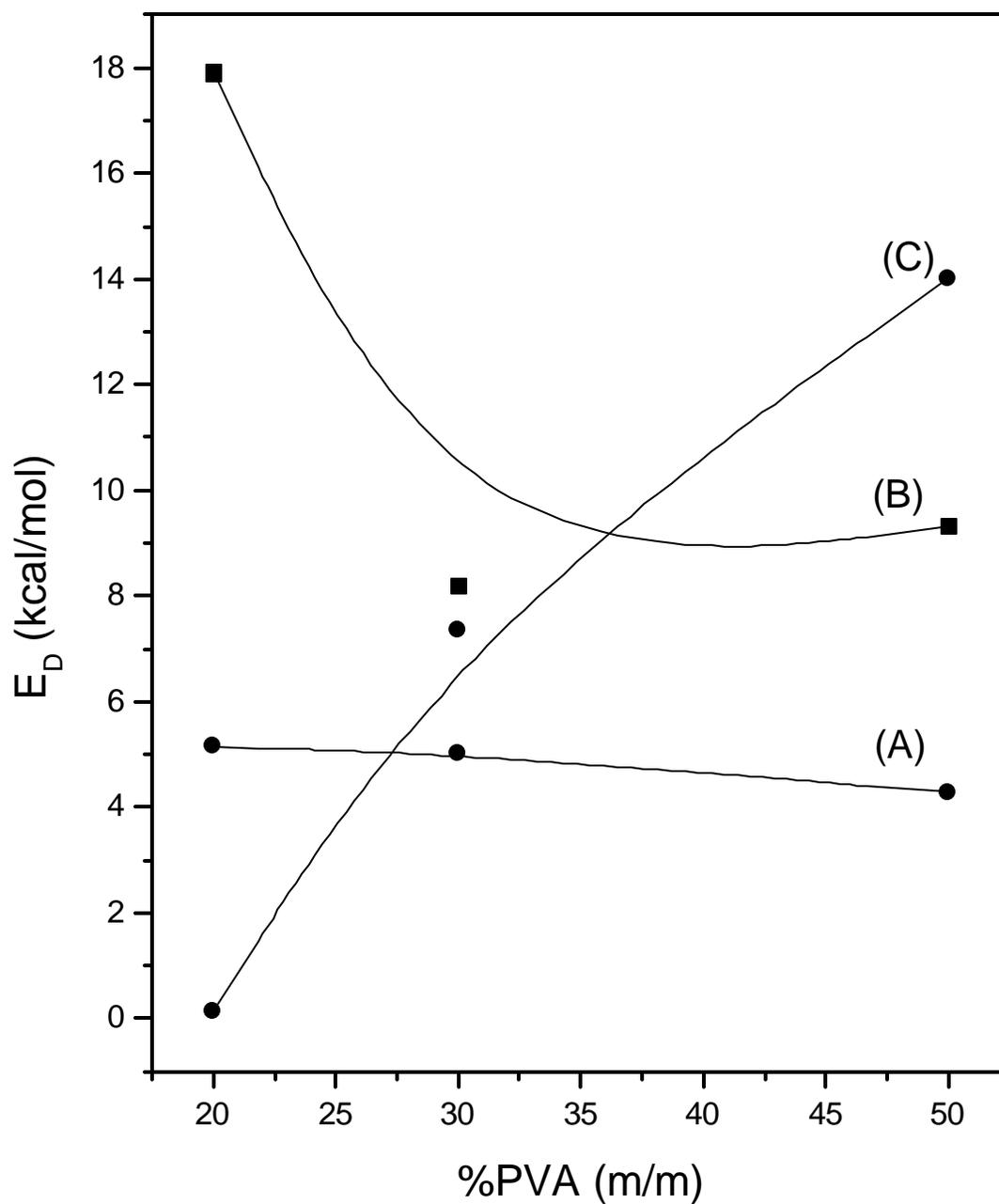


Figura 50. Energia de ativação para difusão de água (PBS pH 7,4) nas blends de PVA/Ch. Metodologia de preparo das blends com adição de NaCl (A), evaporação do solvente (B) e sem adição de NaCl (C).

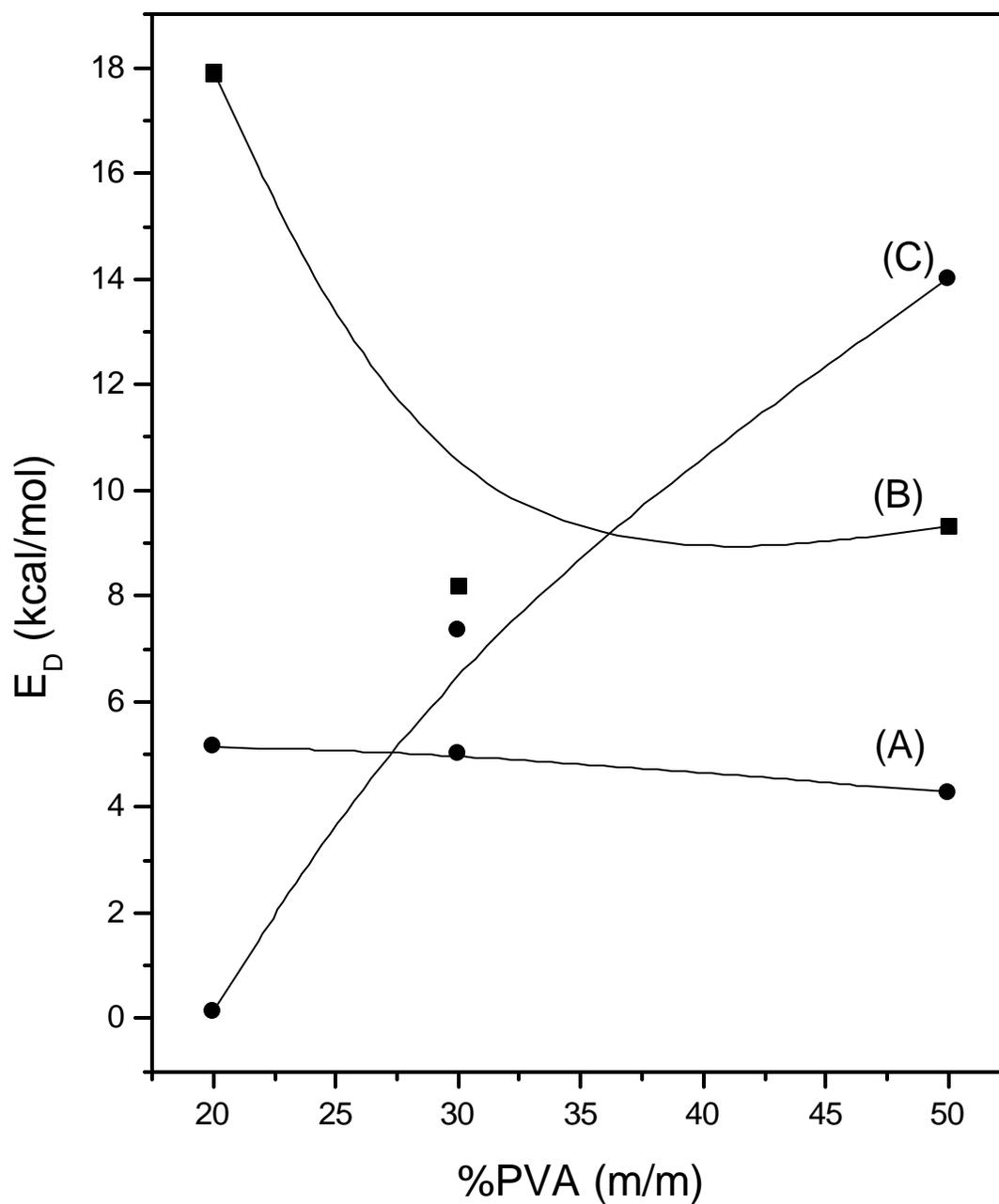


Figura 50. Energia de ativação para difusão de água (PBS pH 7,4) nas blends de PVA/Ch. Metodologia de preparo das blends com adição de NaCl (A), evaporação do solvente (B) e sem adição de NaCl (C).

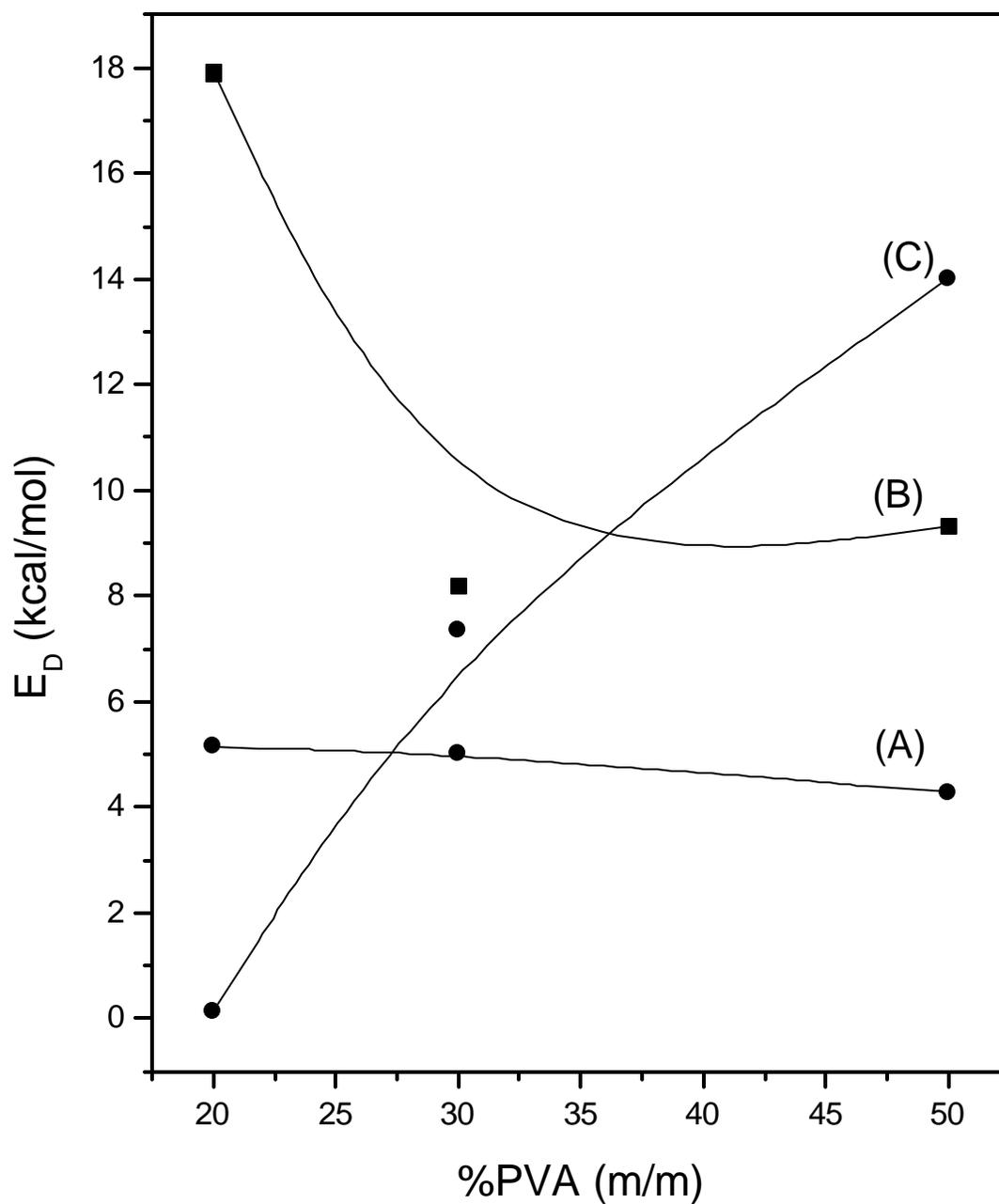


Figura 50. Energia de ativação para difusão de água (PBS pH 7,4) nas blends de PVA/Ch. Metodologia de preparo das blends com adição de NaCl (A), evaporação do solvente (B) e sem adição de NaCl (C).

Tabela 4. Dependência entre o tipo de transporte (n) e o percentual das membranas de PVA/Ch. As medidas foram efetuadas a 37°C em solução tampão PBS pH 7,4.

Membrana	% PVA (m/m)	<i>n</i>
PVA	100	0
PVA/Ch^a	20	0
PVA/Ch^a	30	0
PVA/Ch^a	50	0
PVA	0	0
PVA/Ch^b	20	0
PVA/Ch^b	30	0
PVA/Ch^b	50	0

^a membranas preparadas com adição de NaCl. ^b membranas preparadas sem adição de NaCl.

Tabela 4. Dependência entre o tipo de transporte (n) e o percentual das membranas de PVA/Ch. As medidas foram efetuadas a 37°C em solução tampão PBS pH 7,4.

Membrana	% PVA (m/m)	<i>n</i>
PVA	100	0
PVA/Ch^a	20	0
PVA/Ch^a	30	0
PVA/Ch^a	50	0
PVA	0	0
PVA/Ch^b	20	0
PVA/Ch^b	30	0
PVA/Ch^b	50	0

^a membranas preparadas com adição de NaCl. ^b membranas preparadas sem adição de NaCl.

Tabela 4. Dependência entre o tipo de transporte (n) e o percentual das membranas de PVA/Ch. As medidas foram efetuadas a 37°C em solução tampão PBS pH 7,4.

Membrana	% PVA (m/m)	<i>n</i>
PVA	100	0
PVA/Ch^a	20	0
PVA/Ch^a	30	0
PVA/Ch^a	50	0
PVA	0	0
PVA/Ch^b	20	0
PVA/Ch^b	30	0
PVA/Ch^b	50	0

^a membranas preparadas com adição de NaCl. ^b membranas preparadas sem adição de NaCl.

5.2. Caracterização Bioquímica

5.2.1. Adsorção Protéica Séricas

As interações entre materiais sintéticos e o meio biológico compreendem uma série de eventos complexos. O primeiro evento observável após o contato de uma superfície polimérica com os fluidos fisiológicos é a adsorção de proteínas séricas. Este processo pode exercer uma influência significativa em processos como a adesão plaquetária e a formação de trombos, quando o fluido fisiológico é o sangue.

A Figura 51 mostra a adsorção das proteínas séricas albumina (HSA) e fibrinogênio (HSFb) em função do percentual de quitosana na blenda PVA/Ch. As membranas PVA/Ch apresentam um aumento na adsorção de HSA e uma significativa diminuição na quantidade de HSFb adsorvido com o incremento do biopolímero Ch na blenda. A adsorção preferencial de HSA relativamente ao HSFb com o incremento de Ch na blenda PVA/Ch parece indicar a formação de estruturas de microfases separadas, especialmente estruturas anelares ou esféricas de segmentos hidrofílicos imersas em regiões hidrofóbicas. Este tipo de microestrutura apresenta domínios hidrofílicos com maior afinidade pela albumina do que pelo fibrinogênio, enquanto que os domínios hidrofóbicos apresentam comportamento oposto. Tal hipótese está de acordo com o trabalho de Okano^{60, 61} e colaboradores que observaram que a estrutura das microfases separadas apresentam diferentes afinidades por proteínas séricas.

A adsorção de fibrinogênio tem grande importância no fenômeno da hemocompatibilidade dos materiais poliméricos, uma vez que, por ser um dos fatores da coagulação do sangue, facilita a adesão de plaquetas, participando de reações de troca com outras proteínas, importantes no mecanismo da coagulação sanguínea⁶².

5.2. Caracterização Bioquímica

5.2.1. Adsorção Protéica Séricas

As interações entre materiais sintéticos e o meio biológico compreendem uma série de eventos complexos. O primeiro evento observável após o contato de uma superfície polimérica com os fluidos fisiológicos é a adsorção de proteínas séricas. Este processo pode exercer uma influência significativa em processos como a adesão plaquetária e a formação de trombos, quando o fluido fisiológico é o sangue.

A Figura 51 mostra a adsorção das proteínas séricas albumina (HSA) e fibrinogênio (HSFb) em função do percentual de quitosana na blenda PVA/Ch. As membranas PVA/Ch apresentam um aumento na adsorção de HSA e uma significativa diminuição na quantidade de HSFb adsorvido com o incremento do biopolímero Ch na blenda. A adsorção preferencial de HSA relativamente ao HSFb com o incremento de Ch na blenda PVA/Ch parece indicar a formação de estruturas de microfases separadas, especialmente estruturas anelares ou esféricas de segmentos hidrofílicos imersas em regiões hidrofóbicas. Este tipo de microestrutura apresenta domínios hidrofílicos com maior afinidade pela albumina do que pelo fibrinogênio, enquanto que os domínios hidrofóbicos apresentam comportamento oposto. Tal hipótese está de acordo com o trabalho de Okano^{60, 61} e colaboradores que observaram que a estrutura das microfases separadas apresentam diferentes afinidades por proteínas séricas.

A adsorção de fibrinogênio tem grande importância no fenômeno da hemocompatibilidade dos materiais poliméricos, uma vez que, por ser um dos fatores da coagulação do sangue, facilita a adesão de plaquetas, participando de reações de troca com outras proteínas, importantes no mecanismo da coagulação sanguínea⁶².

5.2. Caracterização Bioquímica

5.2.1. Adsorção Protéica Séricas

As interações entre materiais sintéticos e o meio biológico compreendem uma série de eventos complexos. O primeiro evento observável após o contato de uma superfície polimérica com os fluidos fisiológicos é a adsorção de proteínas séricas. Este processo pode exercer uma influência significativa em processos como a adesão plaquetária e a formação de trombos, quando o fluido fisiológico é o sangue.

A Figura 51 mostra a adsorção das proteínas séricas albumina (HSA) e fibrinogênio (HSFb) em função do percentual de quitosana na blenda PVA/Ch. As membranas PVA/Ch apresentam um aumento na adsorção de HSA e uma significativa diminuição na quantidade de HSFb adsorvido com o incremento do biopolímero Ch na blenda. A adsorção preferencial de HSA relativamente ao HSFb com o incremento de Ch na blenda PVA/Ch parece indicar a formação de estruturas de microfases separadas, especialmente estruturas anelares ou esféricas de segmentos hidrofílicos imersas em regiões hidrofóbicas. Este tipo de microestrutura apresenta domínios hidrofílicos com maior afinidade pela albumina do que pelo fibrinogênio, enquanto que os domínios hidrofóbicos apresentam comportamento oposto. Tal hipótese está de acordo com o trabalho de Okano^{60, 61} e colaboradores que observaram que a estrutura das microfases separadas apresentam diferentes afinidades por proteínas séricas.

A adsorção de fibrinogênio tem grande importância no fenômeno da hemocompatibilidade dos materiais poliméricos, uma vez que, por ser um dos fatores da coagulação do sangue, facilita a adesão de plaquetas, participando de reações de troca com outras proteínas, importantes no mecanismo da coagulação sanguínea⁶².

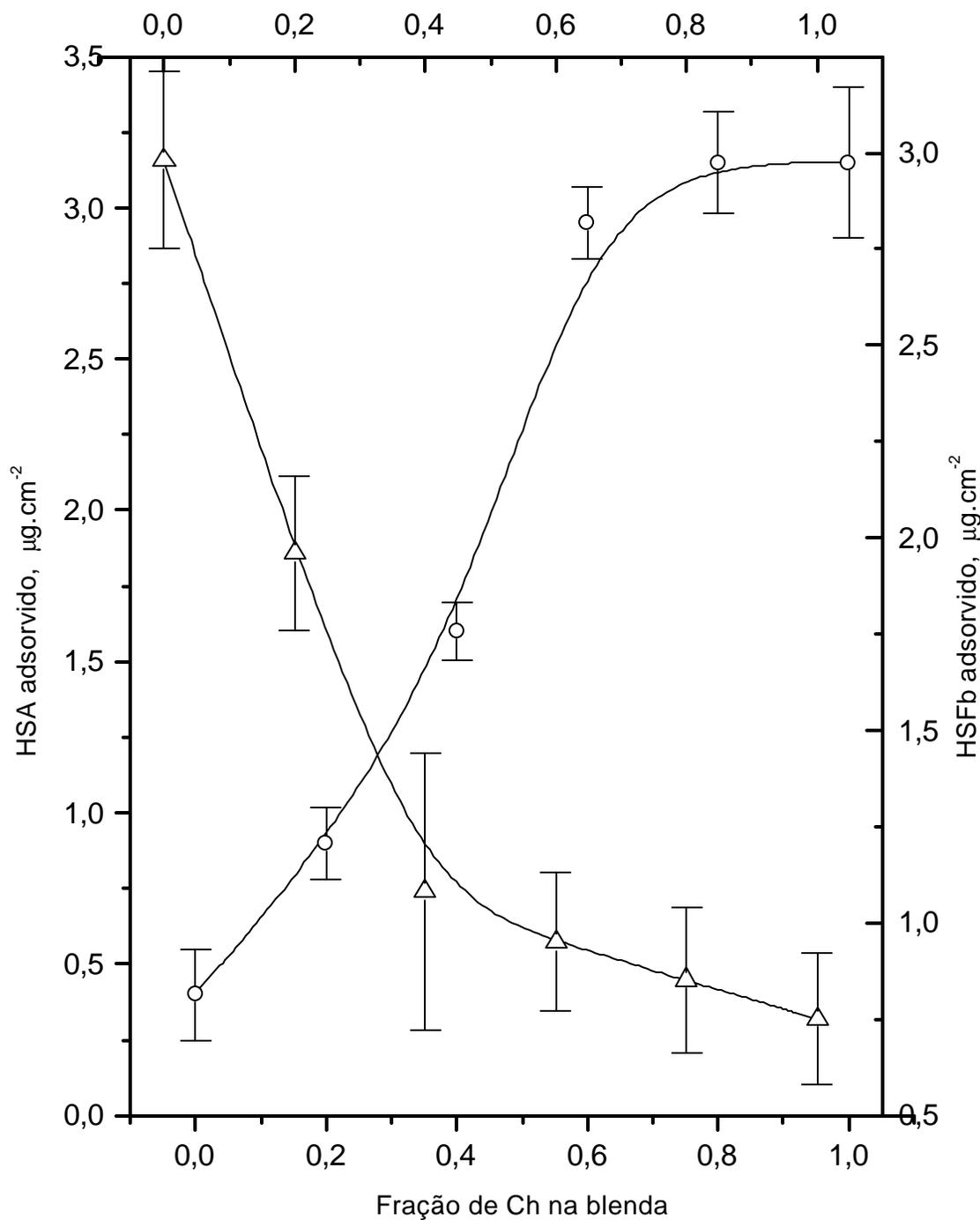


Figura 51. Isothermas de adsorção de HSA (O) e HSFb (Δ) sobre PVA/Ch a 37°C. Os dados representam a repetição de 05 ensaios e os resultados são expressos com a média \pm desvio padrão.

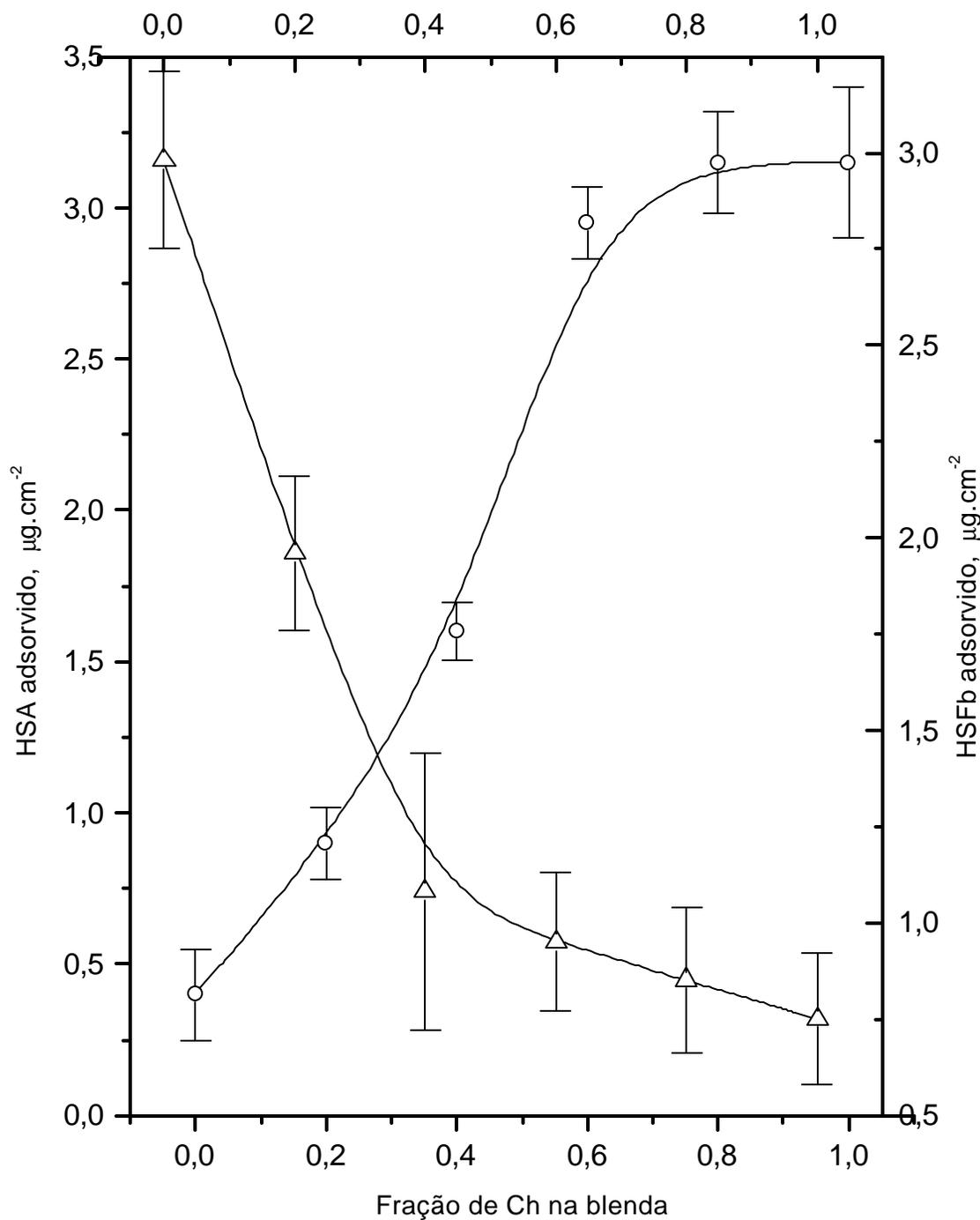


Figura 51. Isothermas de adsorção de HSA (O) e HSFb (Δ) sobre PVA/Ch a 37°C. Os dados representam a repetição de 05 ensaios e os resultados são expressos com a média \pm desvio padrão.

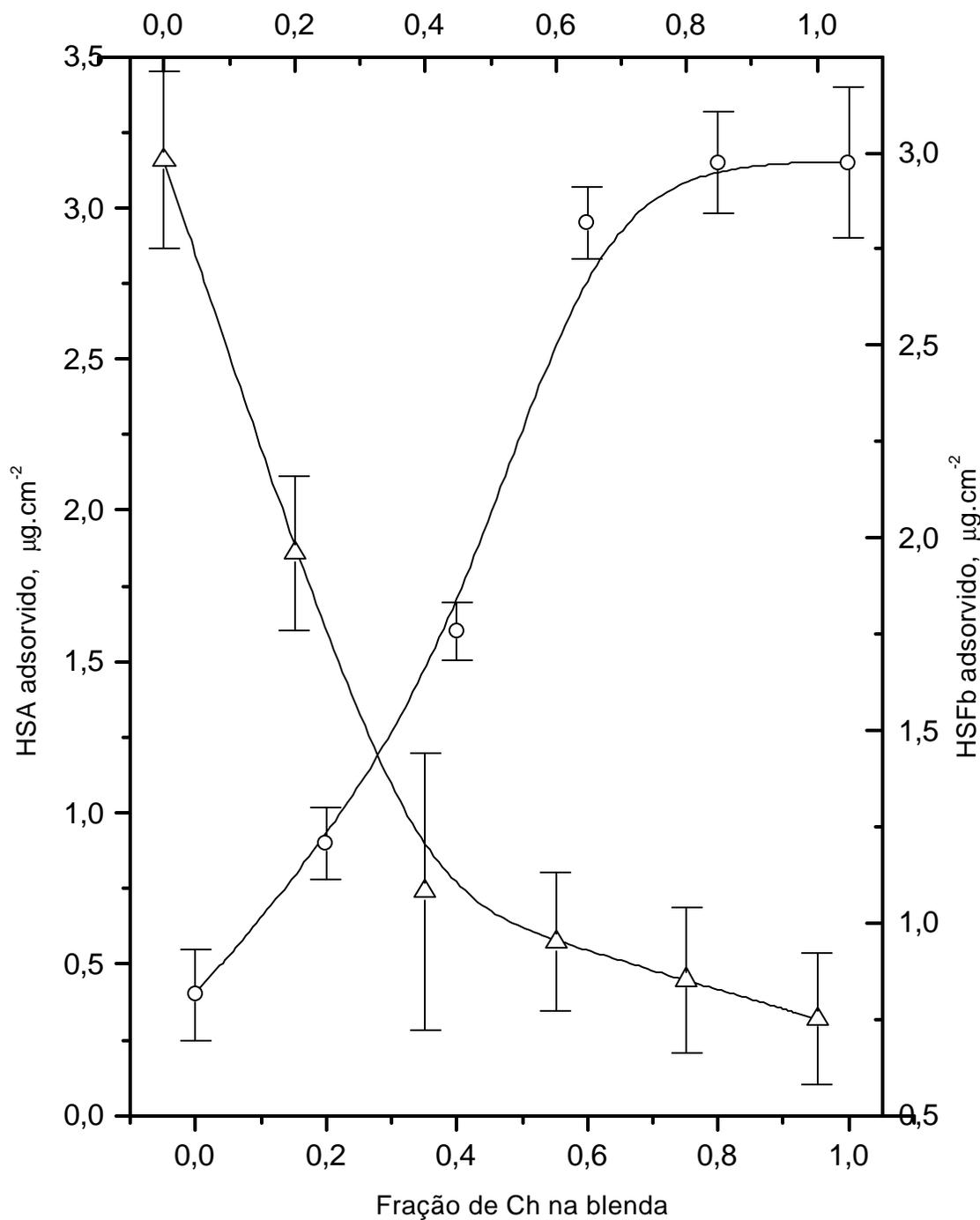
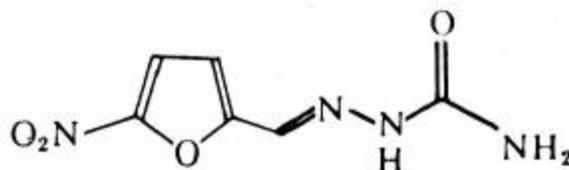


Figura 51. Isothermas de adsorção de HSA (O) e HSFb (Δ) sobre PVA/Ch a 37°C. Os dados representam a repetição de 05 ensaios e os resultados são expressos com a média \pm desvio padrão.

5.2.2. Liberação da Nitrofurazona

Em queimaduras de maior profundidade ou seja, queimaduras de segundo e terceiro graus, a necrose do tecido biológico se estende para derme superior e profunda, respectivamente. Nestes casos o risco de infecção é elevado, podendo ocorrer infecções bacterianas secundárias particularmente por *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* e *Streptococos candida* entre outras.

O nitrofural, antigamente chamado de nitrofurazona, é um composto nitro-heterocíclico comumente utilizado no combate a infecções bacterianas tópicas ou localizadas⁶³. A estrutura química do nitrofural é apresentada abaixo: Estrutura química do 2-[(5-nitro-2-furanyl)metileno] hidrazinocarboxamida.



Estrutura química do 2-[(5-nitro-2-furanyl)metileno] hidrazinocarboxamida.

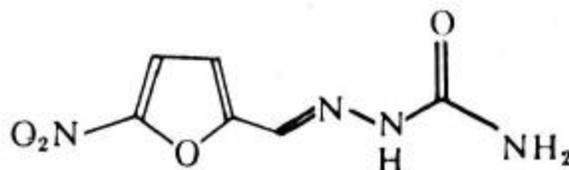
Uma vez que o tratamento de queimaduras de segundo grau envolve um período de 10 a 12 dias, parece ser conveniente a incorporação do fármaco no hidrogel de PVA/Ch. Tal antibiótico foi selecionado em virtude de seu espectro de ação, custo e fácil acessibilidade comercial. O sistema PVA/Ch – Nitrofural constitui desta forma um sistema de liberação controlada ou reservatório de fármaco.

O mecanismo pelo qual o nitrofural pode atravessar a membrana de PVA/Ch parece ser a difusão.

5.2.2. Liberação da Nitrofurazona

Em queimaduras de maior profundidade ou seja, queimaduras de segundo e terceiro graus, a necrose do tecido biológico se estende para derme superior e profunda, respectivamente. Nestes casos o risco de infecção é elevado, podendo ocorrer infecções bacterianas secundárias particularmente por *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* e *Streptococos candida* entre outras.

O nitrofurural, antigamente chamado de nitrofurazona, é um composto nitro-heterocíclico comumente utilizado no combate a infecções bacterianas tópicas ou localizadas⁶³. A estrutura química do nitrofurural é apresentada abaixo: Estrutura química do 2-[(5-nitro-2-furanyl)metileno] hidrazinocarboxamida.



Estrutura química do 2-[(5-nitro-2-furanyl)metileno] hidrazinocarboxamida.

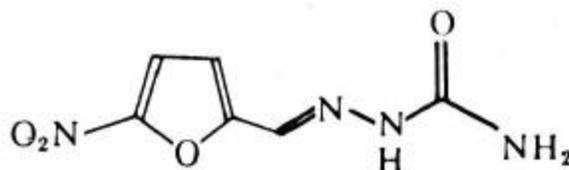
Uma vez que o tratamento de queimaduras de segundo grau envolve um período de 10 a 12 dias, parece ser conveniente a incorporação do fármaco no hidrogel de PVA/Ch. Tal antibiótico foi selecionado em virtude de seu espectro de ação, custo e fácil acessibilidade comercial. O sistema PVA/Ch – Nitrofurural constitui desta forma um sistema de liberação controlada ou reservatório de fármaco.

O mecanismo pelo qual o nitrofurural pode atravessar a membrana de PVA/Ch parece ser a difusão.

5.2.2. Liberação da Nitrofurazona

Em queimaduras de maior profundidade ou seja, queimaduras de segundo e terceiro graus, a necrose do tecido biológico se estende para derme superior e profunda, respectivamente. Nestes casos o risco de infecção é elevado, podendo ocorrer infecções bacterianas secundárias particularmente por *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* e *Streptococos candida* entre outras.

O nitrofural, antigamente chamado de nitrofurazona, é um composto nitro-heterocíclico comumente utilizado no combate a infecções bacterianas tópicas ou localizadas⁶³. A estrutura química do nitrofural é apresentada abaixo: Estrutura química do 2-[(5-nitro-2-furanyl)metileno] hidrazinocarboxamida.



Estrutura química do 2-[(5-nitro-2-furanyl)metileno] hidrazinocarboxamida.

Uma vez que o tratamento de queimaduras de segundo grau envolve um período de 10 a 12 dias, parece ser conveniente a incorporação do fármaco no hidrogel de PVA/Ch. Tal antibiótico foi selecionado em virtude de seu espectro de ação, custo e fácil acessibilidade comercial. O sistema PVA/Ch – Nitrofural constitui desta forma um sistema de liberação controlada ou reservatório de fármaco.

O mecanismo pelo qual o nitrofural pode atravessar a membrana de PVA/Ch parece ser a difusão.

A velocidade de difusão do fármaco é função, entre outros fatores, do: gradiente de concentração que existe entre ambos os lados da membrana, área de superfície disponível para a transferência de massa, espessura da membrana e do coeficiente de difusão.

O coeficiente de difusão (D) do fármaco depende entre outros fatores de sua massa molecular, conformação, grau de ionização e solubilidade em água.

Normalmente o comportamento cinético de um sistema de liberação controlada de um composto bioativo pode ser descrito pelas cinéticas de ordem zero, primeira ordem ou proporcional a $t^{-1/2}$ (t = tempo).

A Figura 52 representa os diferentes mecanismos cinéticos de liberação discutidos anteriormente⁶⁴. A liberação de nitrofurazona das membranas de PVA, Ch e PVA/Ch 50% em meio fisiológico (PBS pH 7,4, 37°C) é mostrado na Figura 54. O mecanismo de liberação do fármaco foi estudado levando-se em consideração a curva de calibração de absorvância ($\lambda_{\text{máx}} = 374 \text{ nm}$) em função da concentração de nitrofural apresentada na Figura 53. O incremento de PVA nas membranas de PVA/Ch parece reduzir a liberação do fármaco. Os resultados podem ser considerados segundo a equação⁶⁴.

$$\frac{M_t}{M_\infty} = kt^n$$

onde M_t é a massa de nitrofurazona liberada no tempo t, M_∞ é a massa total do fármaco na membrana e k uma constante. O expoente n indica o mecanismo de liberação do fármaco, um valor de n igual a 0,5 indica um mecanismo de liberação controlado por difusão fickiana enquanto um valor de 1,0 indica que o mecanismo de liberação aproxima-se de uma cinética de ordem zero. Um valor de n no intervalo de 0,5 – 1,0 corresponde a um mecanismo de liberação dependente da relaxação da cadeia polimérica.

A velocidade de difusão do fármaco é função, entre outros fatores, do: gradiente de concentração que existe entre ambos os lados da membrana, área de superfície disponível para a transferência de massa, espessura da membrana e do coeficiente de difusão.

O coeficiente de difusão (D) do fármaco depende entre outros fatores de sua massa molecular, conformação, grau de ionização e solubilidade em água.

Normalmente o comportamento cinético de um sistema de liberação controlada de um composto bioativo pode ser descrito pelas cinéticas de ordem zero, primeira ordem ou proporcional a $t^{-1/2}$ (t = tempo).

A Figura 52 representa os diferentes mecanismos cinéticos de liberação discutidos anteriormente⁶⁴. A liberação de nitrofurazona das membranas de PVA, Ch e PVA/Ch 50% em meio fisiológico (PBS pH 7,4, 37°C) é mostrado na Figura 54. O mecanismo de liberação do fármaco foi estudado levando-se em consideração a curva de calibração de absorvância ($\lambda_{\text{máx}} = 374 \text{ nm}$) em função da concentração de nitrofural apresentada na Figura 53. O incremento de PVA nas membranas de PVA/Ch parece reduzir a liberação do fármaco. Os resultados podem ser considerados segundo a equação⁶⁴.

$$\frac{M_t}{M_\infty} = kt^n$$

onde M_t é a massa de nitrofurazona liberada no tempo t, M_∞ é a massa total do fármaco na membrana e k uma constante. O expoente n indica o mecanismo de liberação do fármaco, um valor de n igual a 0,5 indica um mecanismo de liberação controlado por difusão fickiana enquanto um valor de 1,0 indica que o mecanismo de liberação aproxima-se de uma cinética de ordem zero. Um valor de n no intervalo de 0,5 – 1,0 corresponde a um mecanismo de liberação dependente da relaxação da cadeia polimérica.

A velocidade de difusão do fármaco é função, entre outros fatores, do: gradiente de concentração que existe entre ambos os lados da membrana, área de superfície disponível para a transferência de massa, espessura da membrana e do coeficiente de difusão.

O coeficiente de difusão (D) do fármaco depende entre outros fatores de sua massa molecular, conformação, grau de ionização e solubilidade em água.

Normalmente o comportamento cinético de um sistema de liberação controlada de um composto bioativo pode ser descrito pelas cinéticas de ordem zero, primeira ordem ou proporcional a $t^{-1/2}$ (t = tempo).

A Figura 52 representa os diferentes mecanismos cinéticos de liberação discutidos anteriormente⁶⁴. A liberação de nitrofurazona das membranas de PVA, Ch e PVA/Ch 50% em meio fisiológico (PBS pH 7,4, 37°C) é mostrado na Figura 54. O mecanismo de liberação do fármaco foi estudado levando-se em consideração a curva de calibração de absorvância ($\lambda_{\text{máx}} = 374 \text{ nm}$) em função da concentração de nitrofural apresentada na Figura 53. O incremento de PVA nas membranas de PVA/Ch parece reduzir a liberação do fármaco. Os resultados podem ser considerados segundo a equação⁶⁴.

$$\frac{M_t}{M_\infty} = kt^n$$

onde M_t é a massa de nitrofurazona liberada no tempo t, M_∞ é a massa total do fármaco na membrana e k uma constante. O expoente n indica o mecanismo de liberação do fármaco, um valor de n igual a 0,5 indica um mecanismo de liberação controlado por difusão fickiana enquanto um valor de 1,0 indica que o mecanismo de liberação aproxima-se de uma cinética de ordem zero. Um valor de n no intervalo de 0,5 – 1,0 corresponde a um mecanismo de liberação dependente da relaxação da cadeia polimérica.

A Tabela 5 mostra os valores de n do PVA, Ch e as respectivas blends de PVA/Ch. Como pode ser observado, o mecanismo de liberação do nitrofural é controlado pelo intumescimento da cadeia polimérica.

Tabela 5. Expoente n de liberação do nitrofural para amostras contendo diferentes concentrações de PVA (PBS-pH 7,4, 37°C).

Amostra	% PVA (m/m)	Expoente n
PVA	100	0,71 \pm 0,10
PVA/Ch	20	0,60 \pm 0,05
PVA/Ch	40	0,66 \pm 0,07
PVA/Ch	60	0,61 \pm 0,03
PVA/Ch	80	0,63 \pm 0,08
Ch	0	0,67 \pm 0,02

A Tabela 5 mostra os valores de n do PVA, Ch e as respectivas blends de PVA/Ch. Como pode ser observado, o mecanismo de liberação do nitrofural é controlado pelo intumescimento da cadeia polimérica.

Tabela 5. Expoente n de liberação do nitrofural para amostras contendo diferentes concentrações de PVA (PBS-pH 7,4, 37°C).

Amostra	% PVA (m/m)	Expoente n
PVA	100	0,71 \pm 0,10
PVA/Ch	20	0,60 \pm 0,05
PVA/Ch	40	0,66 \pm 0,07
PVA/Ch	60	0,61 \pm 0,03
PVA/Ch	80	0,63 \pm 0,08
Ch	0	0,67 \pm 0,02

A Tabela 5 mostra os valores de n do PVA, Ch e as respectivas blends de PVA/Ch. Como pode ser observado, o mecanismo de liberação do nitrofural é controlado pelo intumescimento da cadeia polimérica.

Tabela 5. Expoente n de liberação do nitrofural para amostras contendo diferentes concentrações de PVA (PBS-pH 7,4, 37°C).

Amostra	% PVA (m/m)	Expoente n
PVA	100	$0,71 \pm 0,10$
PVA/Ch	20	$0,60 \pm 0,05$
PVA/Ch	40	$0,66 \pm 0,07$
PVA/Ch	60	$0,61 \pm 0,03$
PVA/Ch	80	$0,63 \pm 0,08$
Ch	0	$0,67 \pm 0,02$

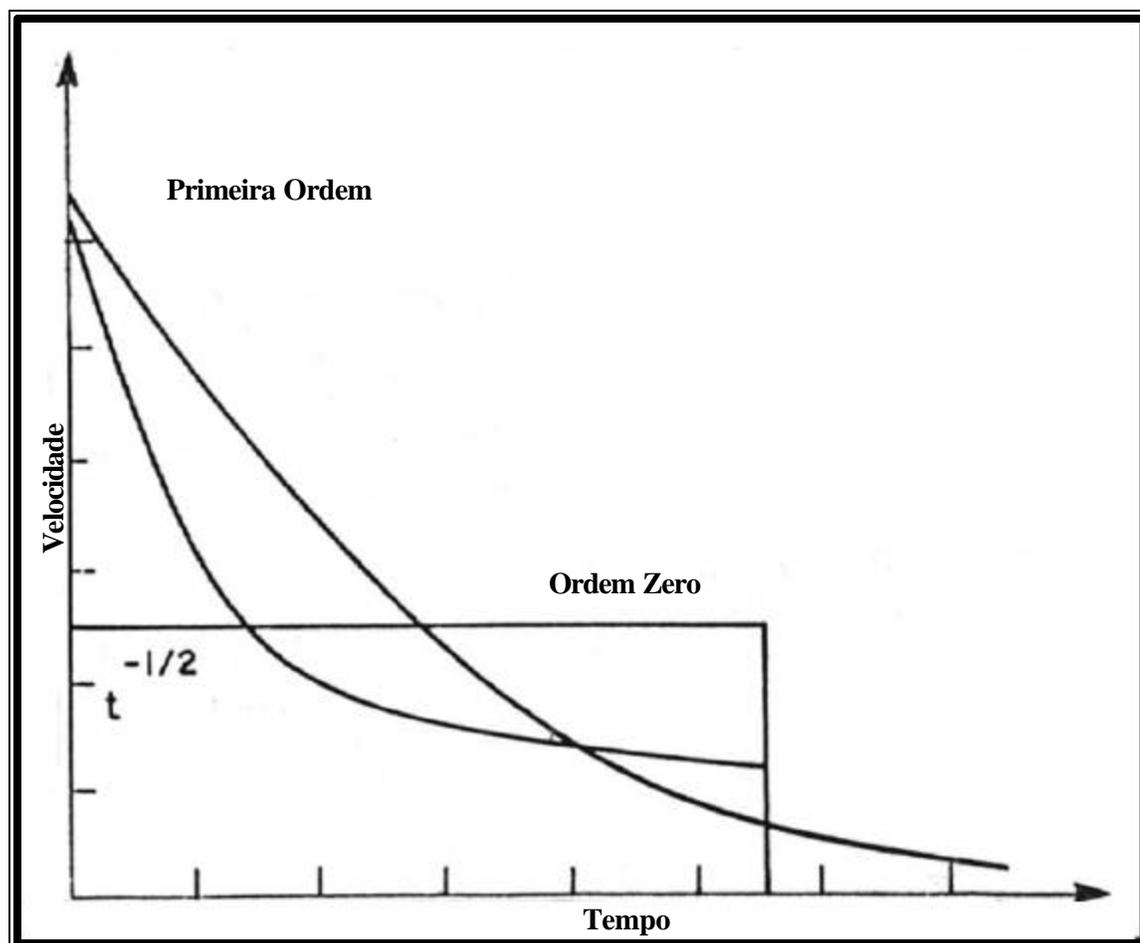


Figura 52. Representação dos diferentes mecanismos cinéticos de liberação de fármaco.

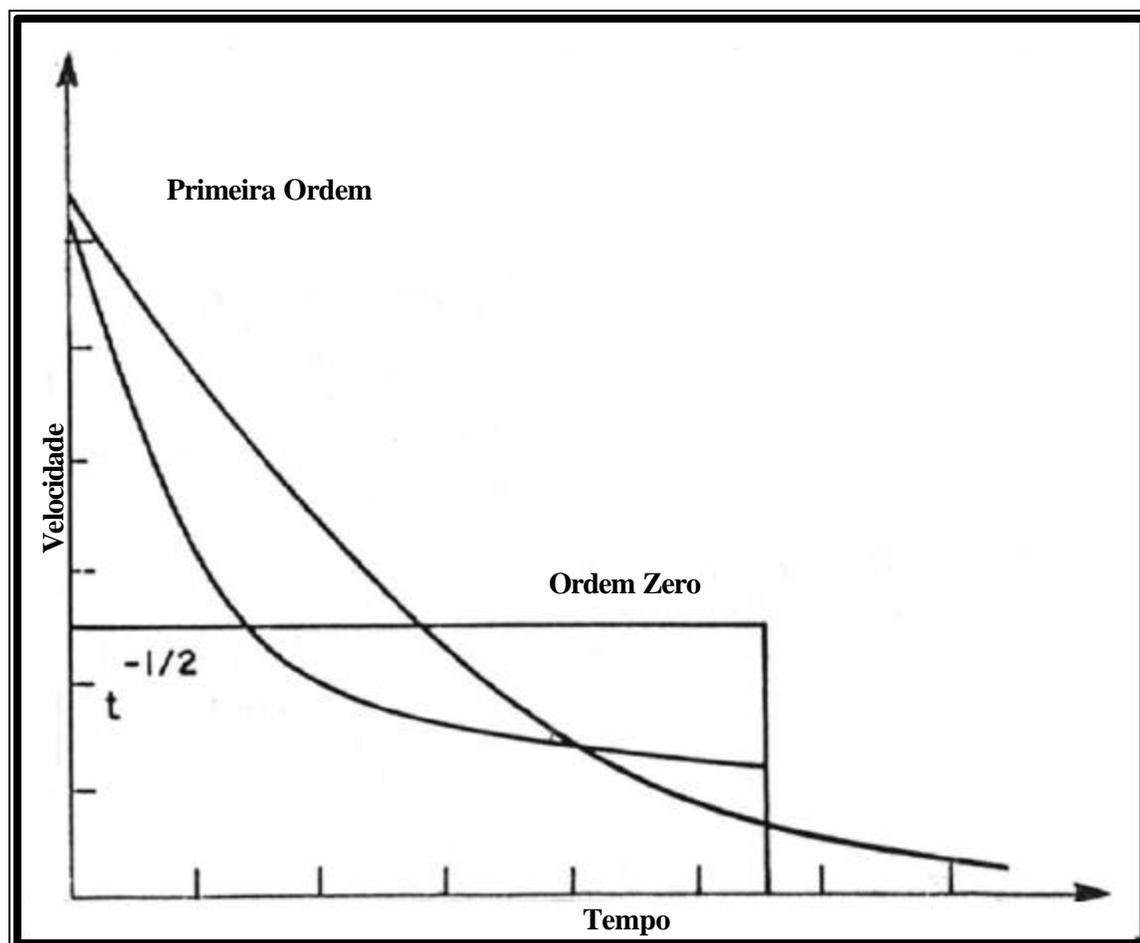


Figura 52. Representação dos diferentes mecanismos cinéticos de liberação de fármaco.

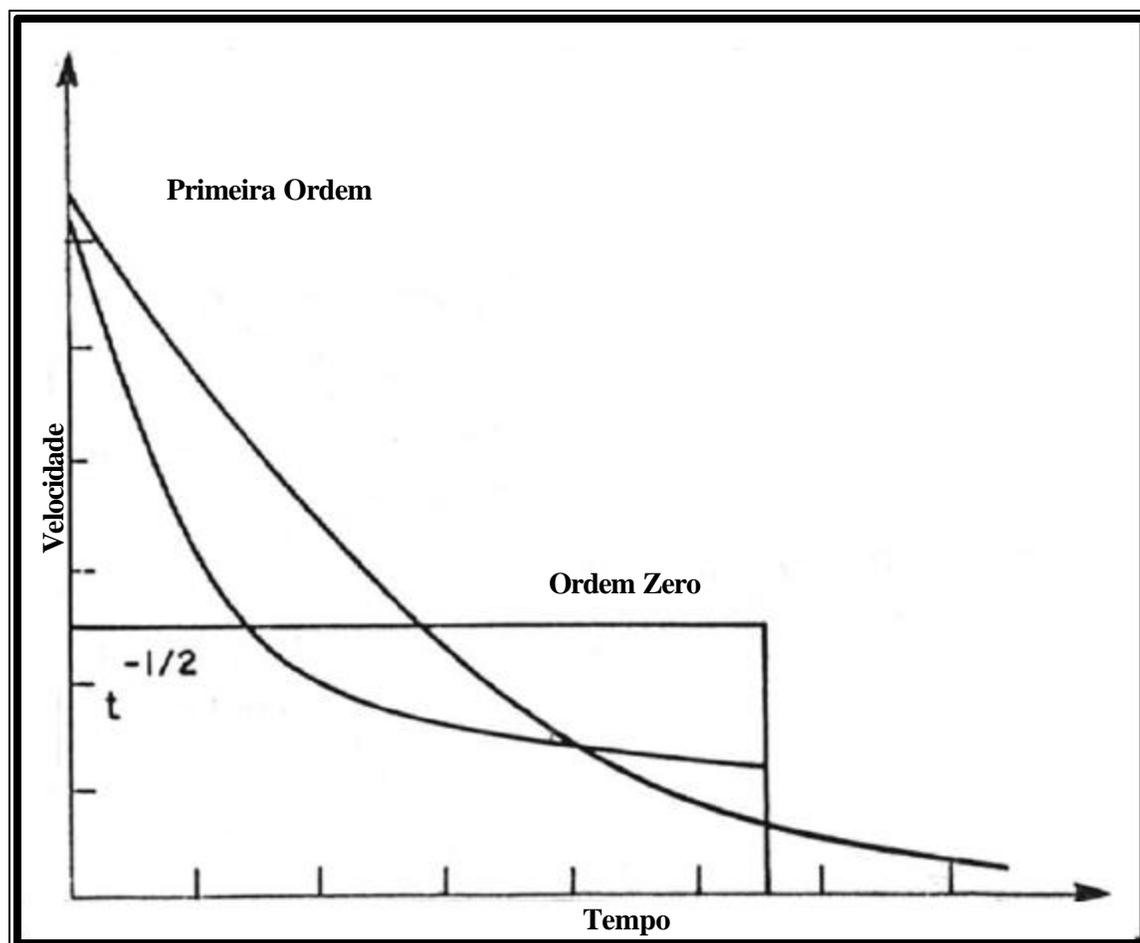


Figura 52. Representação dos diferentes mecanismos cinéticos de liberação de fármaco.

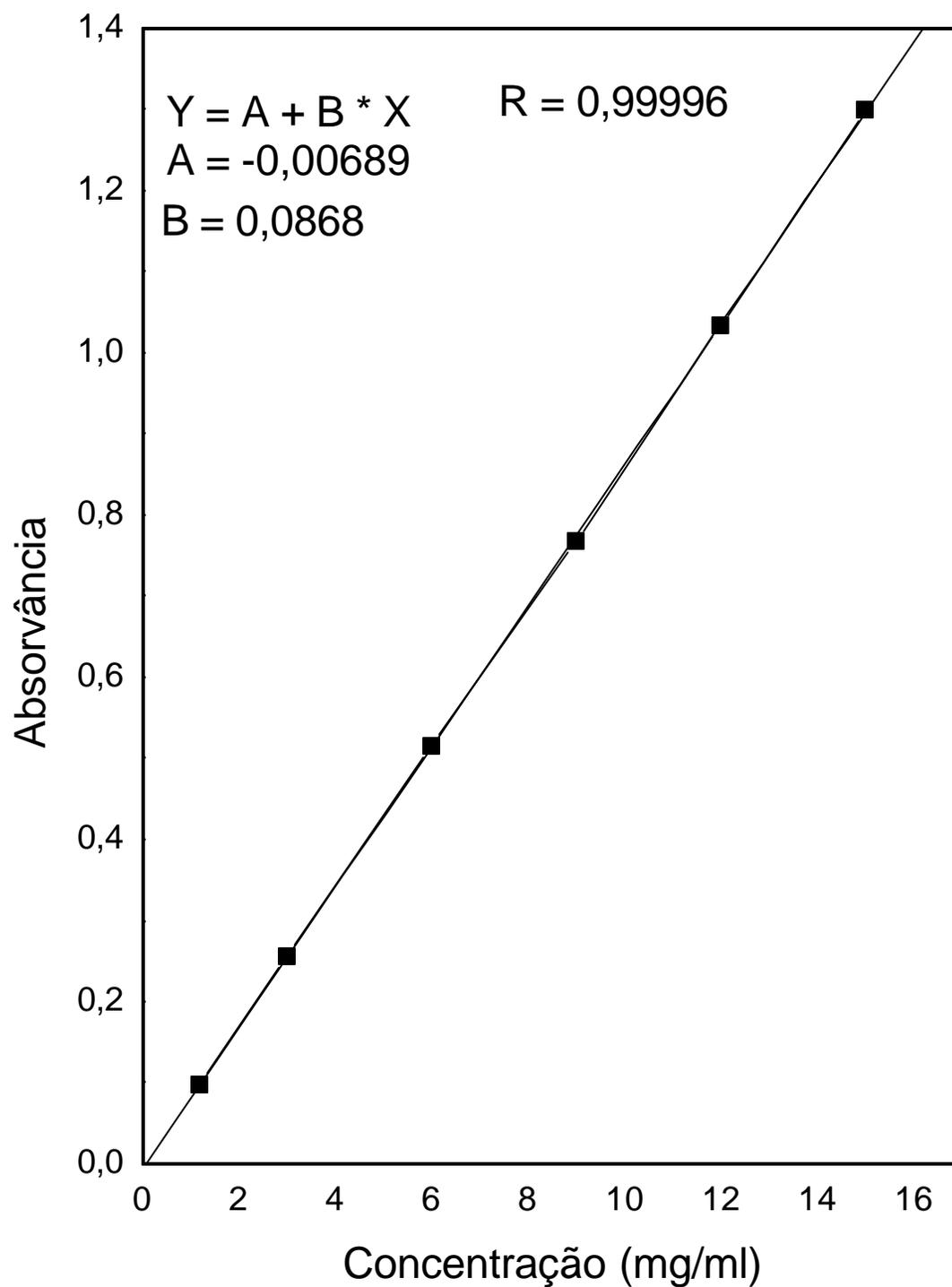


Figura 53. Curva de calibração da nitrofurazona a $\lambda_{\text{máx}} = 374$ nm.

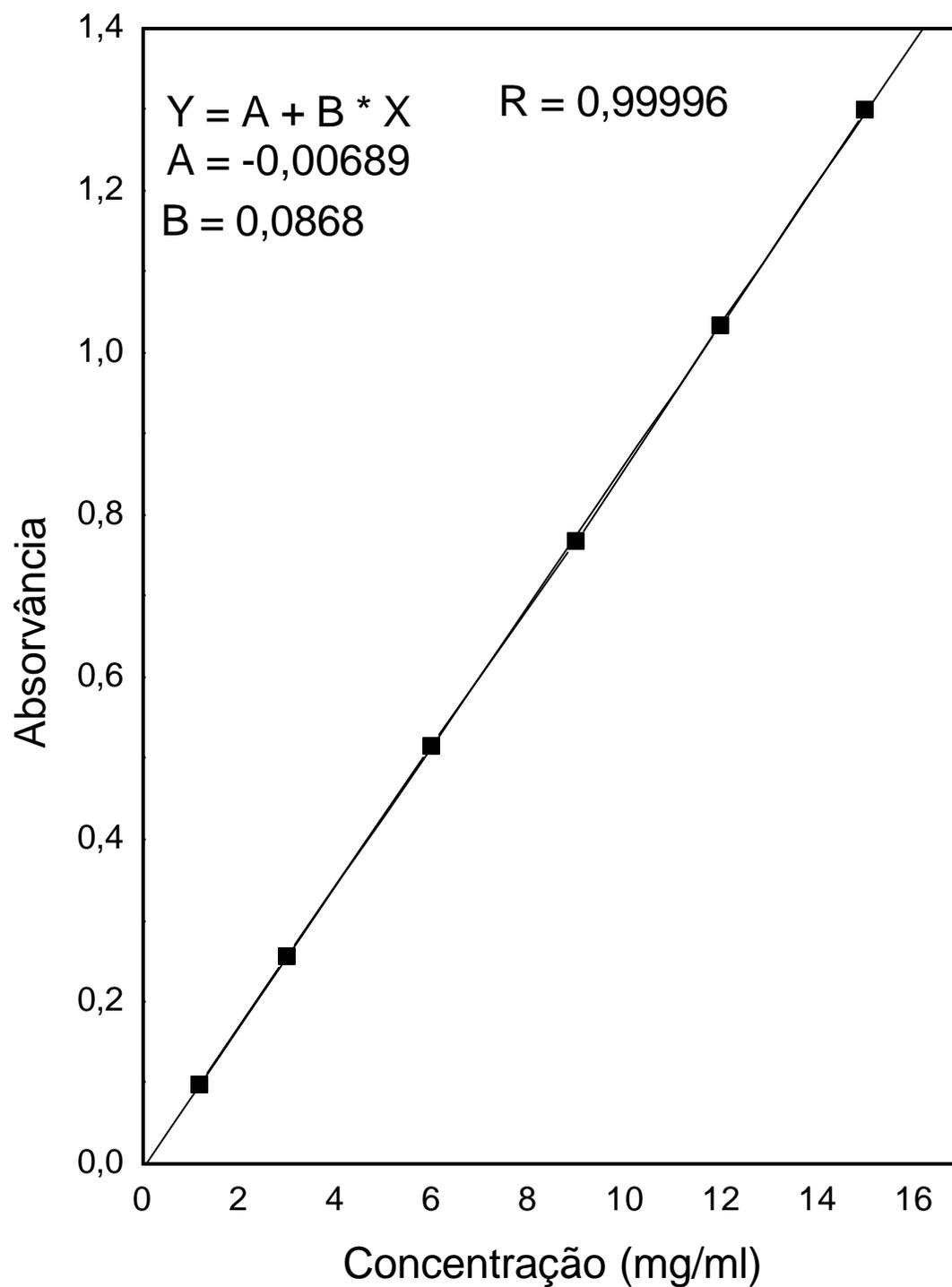


Figura 53. Curva de calibração da nitrofurazona a $\lambda_{\text{máx}} = 374$ nm.

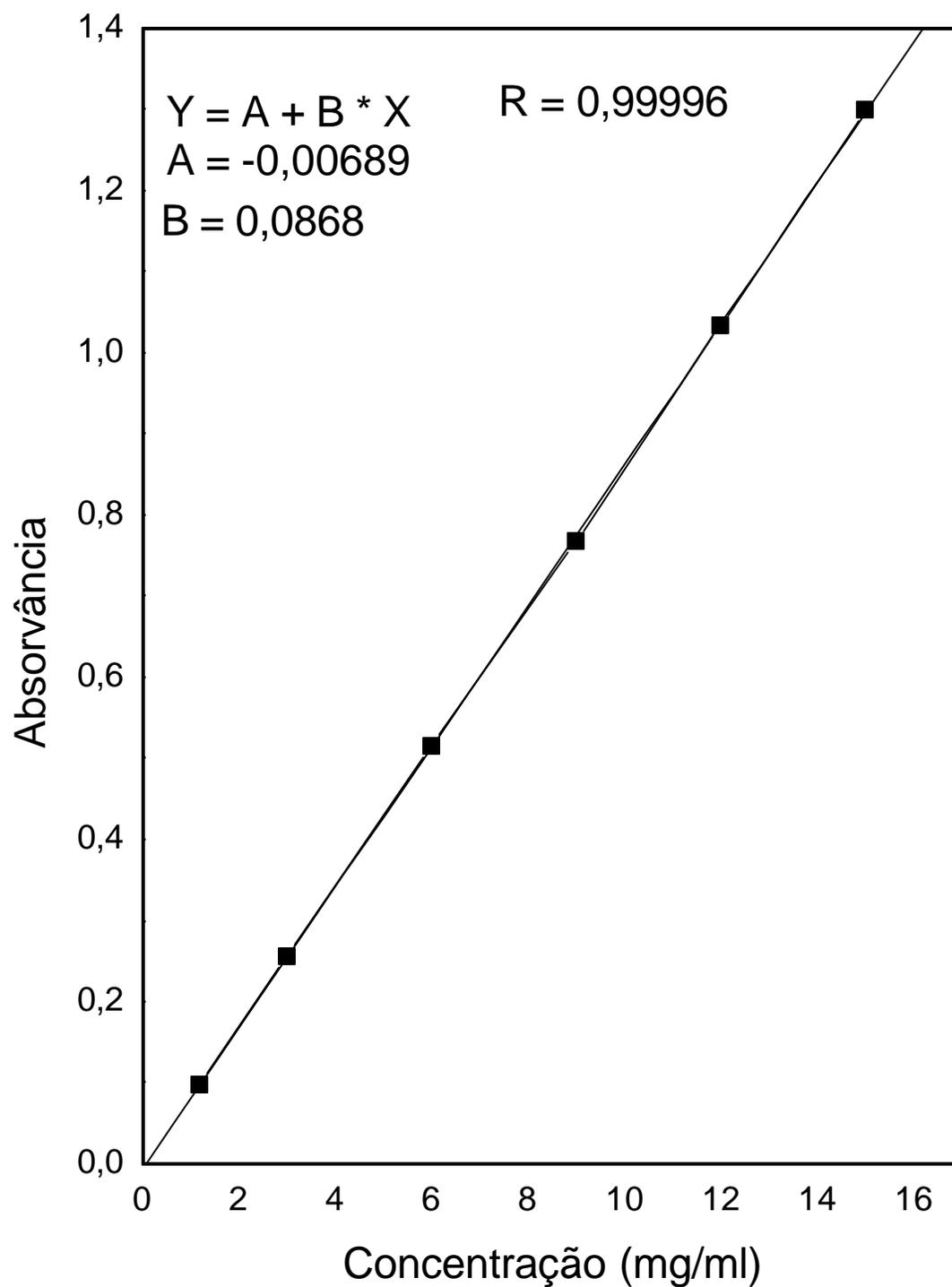


Figura 53. Curva de calibração da nitrofurazona a $\lambda_{\text{máx}} = 374$ nm.

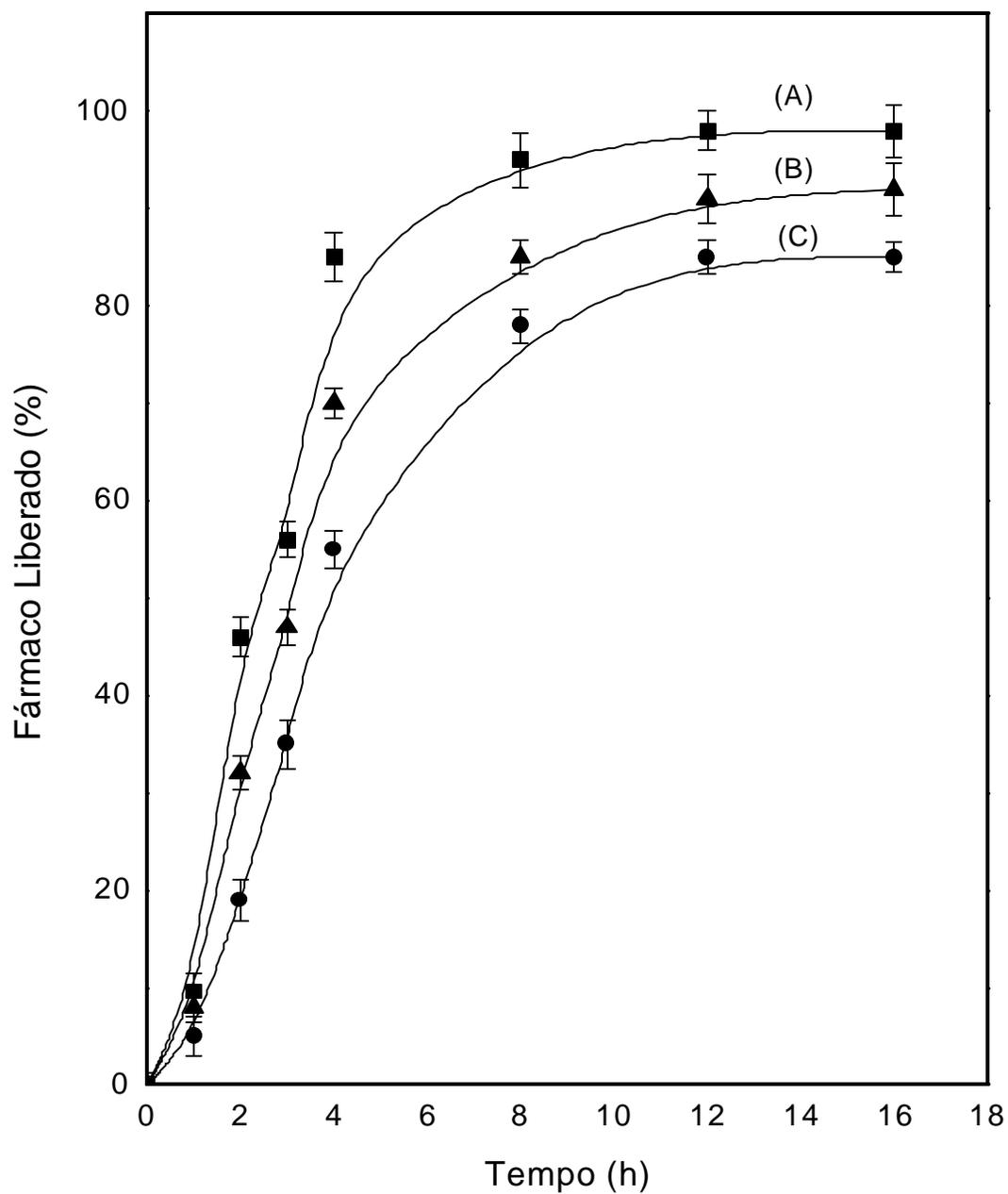


Figura 54. Efeito da composição da blenda na liberação de nitrofurazona da matriz polimérica PVA/Ch: Ch (A), PVA/Ch (50% m/m) (B) e PVA (C) a 37°C em solução PBS-salina pH 7,4. Os pontos representam a média de 05 resultados e seus respectivos desvios padrão.

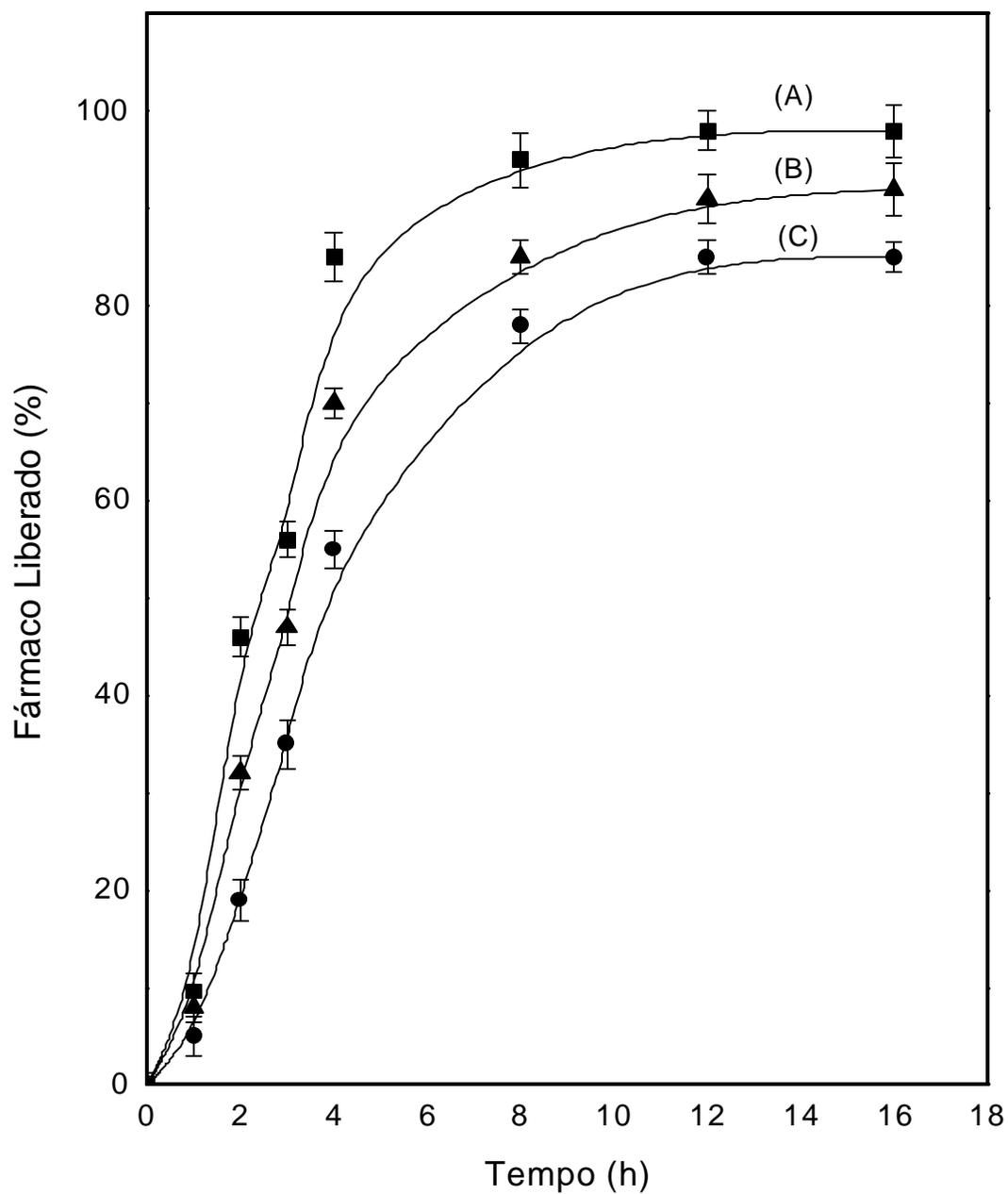


Figura 54. Efeito da composição da blenda na liberação de nitrofurazona da matriz polimérica PVA/Ch: Ch (A), PVA/Ch (50% m/m) (B) e PVA (C) a 37°C em solução PBS-salina pH 7,4. Os pontos representam a média de 05 resultados e seus respectivos desvios padrão.

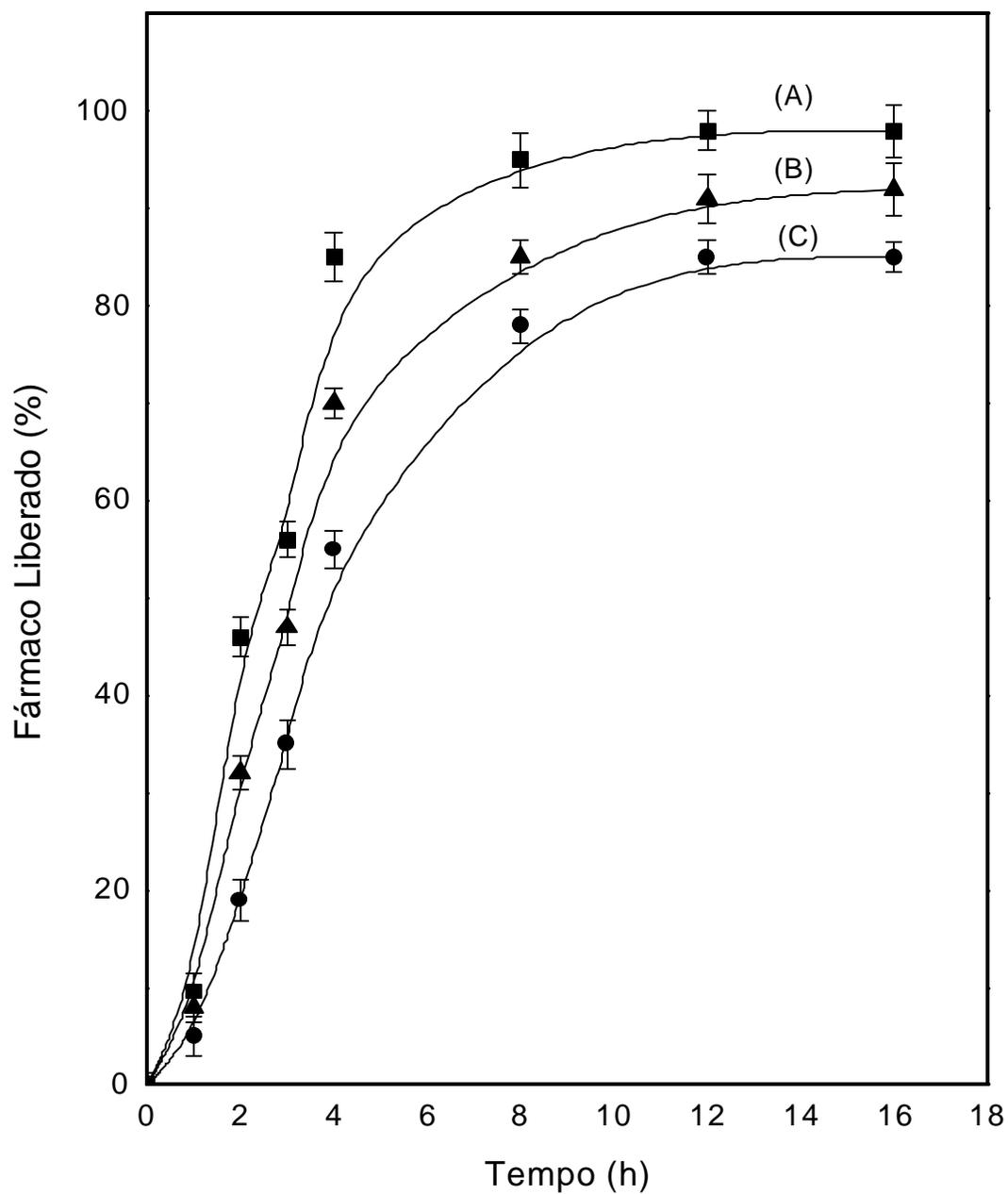


Figura 54. Efeito da composição da blenda na liberação de nitrofurazona da matriz polimérica PVA/Ch: Ch (A), PVA/Ch (50% m/m) (B) e PVA (C) a 37°C em solução PBS-salina pH 7,4. Os pontos representam a média de 05 resultados e seus respectivos desvios padrão.

5.2.3. Citotoxicidade

As membranas de PVA, como todo material sintético candidato a biomaterial, devem ser submetidas à avaliação de sua biocompatibilidade. Uma vez que as membranas de PVA/Ch são obtidas pela técnica de separação de fase induzidas pelo pH, a presença de NaOH no microambiente da membrana pode levar a alguma irritação do tecido biológico. Torna-se necessário portanto, avaliar a citotoxicidade das membranas de PVA/Ch levando-se em consideração os métodos *in vitro* de análise, uma tendência atual na Europa e EUA.

Os testes de citotoxicidade consiste em colocar o material direta ou indiretamente em contato com uma cultura de células de mamíferos, verificando-se a viabilidade celular por diferentes mecanismos, entre os quais a incorporação de corantes vitais ou a inibição de formação de colônias⁵⁰.

Na Figura 55 observa-se que a membrana de PVA/Ch apresenta IC_{50%} (índice de citotoxicidade) superior a 100%, portanto não citotóxica, assim como o controle negativo. Por estes ensaios conclui-se que os processos de lavagem das membranas de PVA/Ch com PBS seguida de liofilização foram eficientes na remoção de componentes tóxicos oriundos da síntese química, neste caso o NaOH.

5.2.3. Citotoxicidade

As membranas de PVA, como todo material sintético candidato a biomaterial, devem ser submetidas à avaliação de sua biocompatibilidade. Uma vez que as membranas de PVA/Ch são obtidas pela técnica de separação de fase induzidas pelo pH, a presença de NaOH no microambiente da membrana pode levar a alguma irritação do tecido biológico. Torna-se necessário portanto, avaliar a citotoxicidade das membranas de PVA/Ch levando-se em consideração os métodos *in vitro* de análise, uma tendência atual na Europa e EUA.

Os testes de citotoxicidade consiste em colocar o material direta ou indiretamente em contato com uma cultura de células de mamíferos, verificando-se a viabilidade celular por diferentes mecanismos, entre os quais a incorporação de corantes vitais ou a inibição de formação de colônias⁵⁰.

Na Figura 55 observa-se que a membrana de PVA/Ch apresenta IC_{50%} (índice de citotoxicidade) superior a 100%, portanto não citotóxica, assim como o controle negativo. Por estes ensaios conclui-se que os processos de lavagem das membranas de PVA/Ch com PBS seguida de liofilização foram eficientes na remoção de componentes tóxicos oriundos da síntese química, neste caso o NaOH.

5.2.3. Citotoxicidade

As membranas de PVA, como todo material sintético candidato a biomaterial, devem ser submetidas à avaliação de sua biocompatibilidade. Uma vez que as membranas de PVA/Ch são obtidas pela técnica de separação de fase induzidas pelo pH, a presença de NaOH no microambiente da membrana pode levar a alguma irritação do tecido biológico. Torna-se necessário portanto, avaliar a citotoxicidade das membranas de PVA/Ch levando-se em consideração os métodos *in vitro* de análise, uma tendência atual na Europa e EUA.

Os testes de citotoxicidade consiste em colocar o material direta ou indiretamente em contato com uma cultura de células de mamíferos, verificando-se a viabilidade celular por diferentes mecanismos, entre os quais a incorporação de corantes vitais ou a inibição de formação de colônias⁵⁰.

Na Figura 55 observa-se que a membrana de PVA/Ch apresenta IC_{50%} (índice de citotoxicidade) superior a 100%, portanto não citotóxica, assim como o controle negativo. Por estes ensaios conclui-se que os processos de lavagem das membranas de PVA/Ch com PBS seguida de liofilização foram eficientes na remoção de componentes tóxicos oriundos da síntese química, neste caso o NaOH.

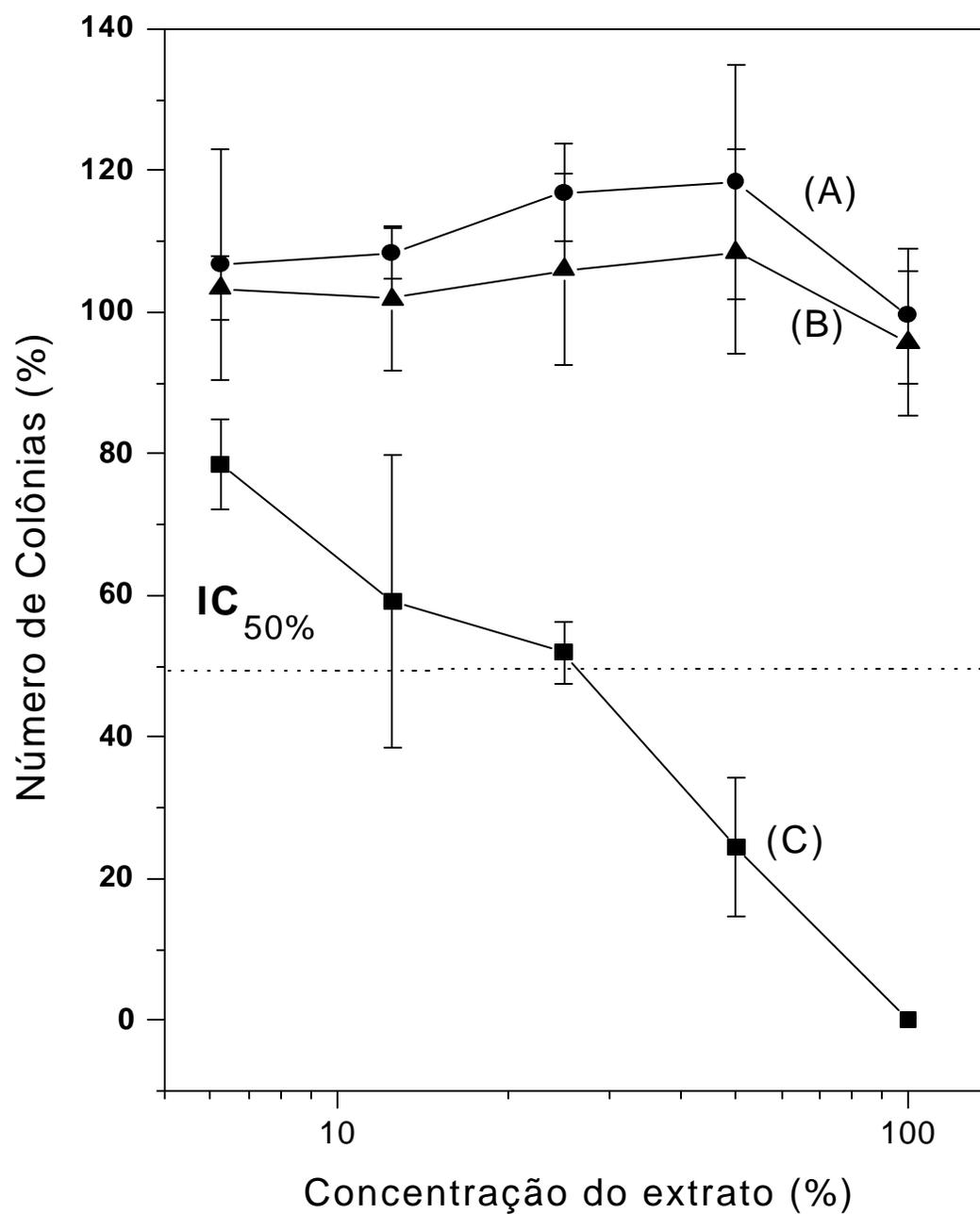


Figura 55. Ensaio de citotoxicidade da membrana de PVA/Ch (PVA a 50% m/m). Controle positivo = fenol a 4% (C), controle negativo = PEBD, PVA/Ch (B). Ensaio com meio RPMI 1640 (A). PEBD = polietileno de baixa densidade

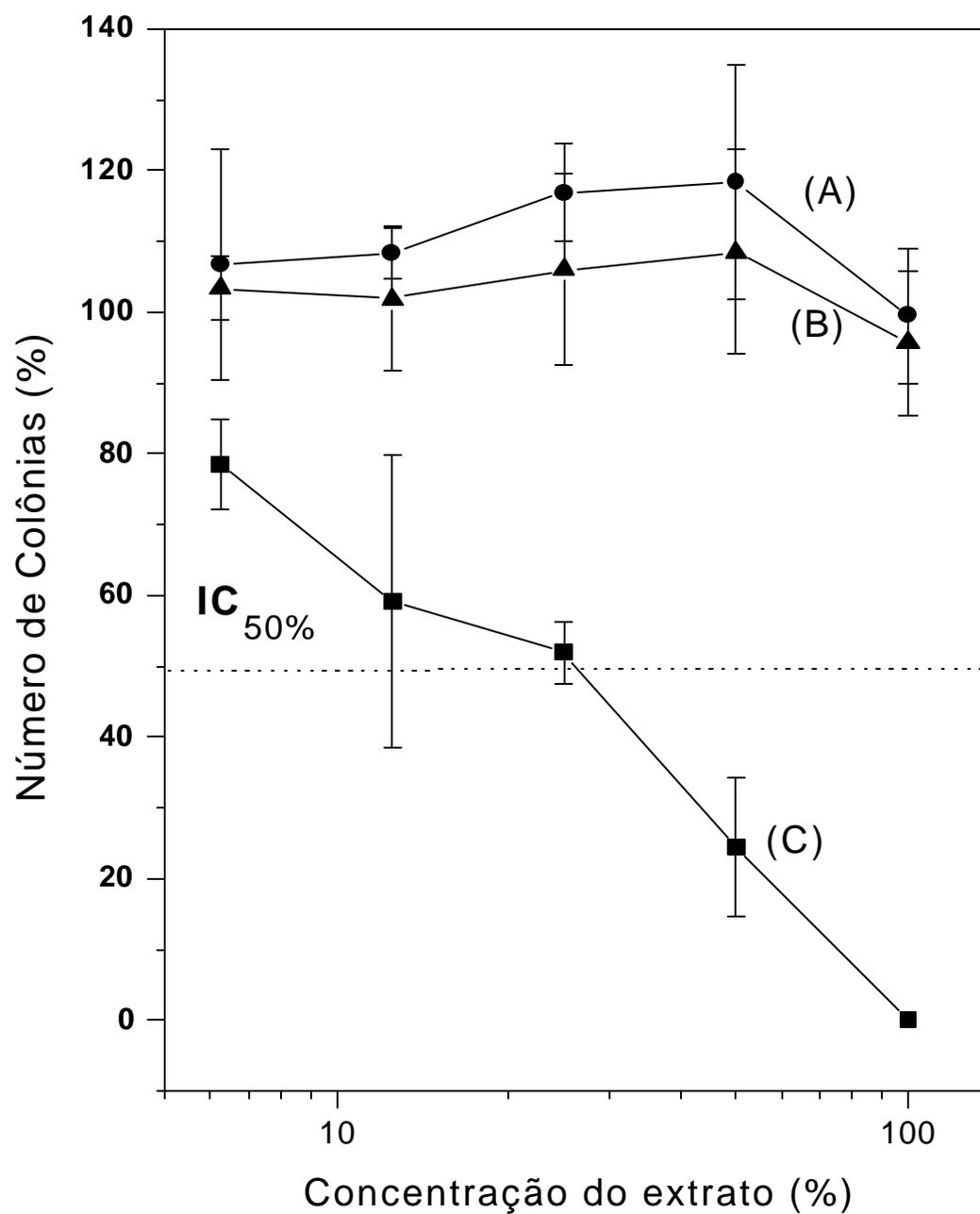


Figura 55. Ensaio de citotoxicidade da membrana de PVA/Ch (PVA a 50% m/m). Controle positivo = fenol a 4% (C), controle negativo = PEBD, PVA/Ch (B). Ensaio com meio RPMI 1640 (A). PEBD = polietileno de baixa densidade

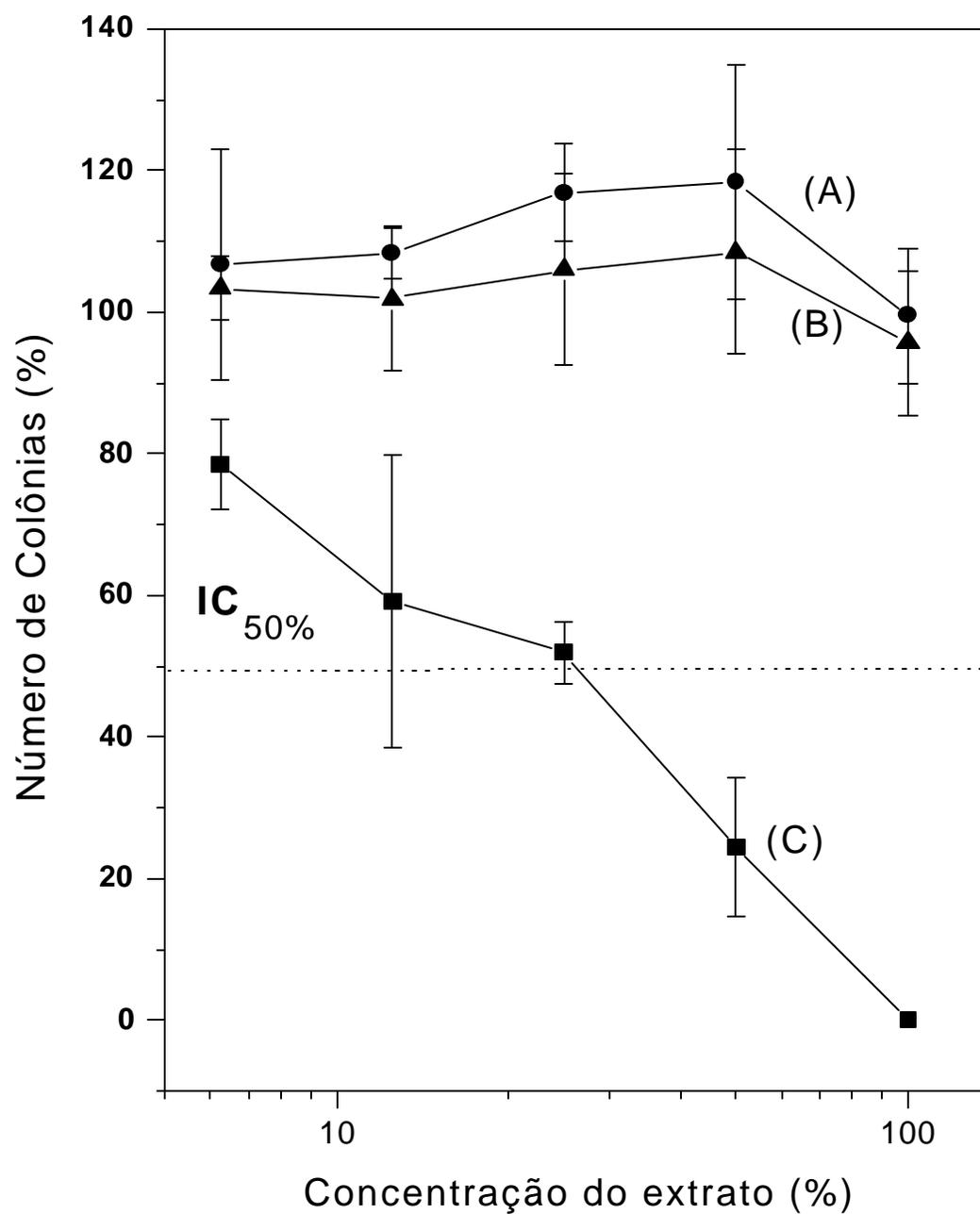


Figura 55. Ensaio de citotoxicidade da membrana de PVA/Ch (PVA a 50% m/m). Controle positivo = fenol a 4% (C), controle negativo = PEBD, PVA/Ch (B). Ensaio com meio RPMI 1640 (A). PEBD = polietileno de baixa densidade

6. CONCLUSÃO

Com base nos resultados obtidos neste trabalho pode-se concluir que:

1. A metodologia utilizada para o preparo de membranas a partir das soluções das blendas de PVA/Ch exerce uma influência significativa na cinética de intumescimento das membranas obtidas.
2. O estudo utilizando a espectroscopia no visível indicou uma interação entre PVA e Ch com a possível formação de um complexo macromolecular.
3. A porosidade das membranas PVA/Ch é fortemente influenciada por ambos: método de preparação e percentual de PVA na blenda.
4. As membranas PVA/Ch apresentaram um comportamento não linear quando submetidas à deformação mecânica (compressão), apresentando resposta elástica.
5. O módulo de elasticidade sofre um incremento significativo com o percentual de PVA na membrana sendo observada a seqüência: $\gamma_{\text{PVA/Ch/CO}} > \gamma_{\text{PVA/Ch}} > \gamma_{\text{PVA/ChNaCl}}$. Neste caso $\gamma_{\text{PVA/Ch/CO}}$, $\gamma_{\text{PVA/Ch}}$ e $\gamma_{\text{PVA/ChNaCl}}$ representam as membranas de PVA/Ch obtidas pela técnica de evaporação do solvente e as membranas obtidas pela técnica de separação de fase sem e com a adição de NaCl, respectivamente.
6. Os valores da tensão crítica de superfície indicaram duas diferentes regiões de biocompatibilidade nas membranas de PVA/Ch a saber: regiões de hemocompatibilidade e regiões de bioadesão em função da % de PVA.
7. O intumescimento das membranas mostrou ser fortemente influenciado pelo pH do meio, sendo observado a seqüência quanto ao processo de difusão de água na matriz polimérica em pH e temperatura fisiológicos: $D_{50\%} > D_{30\%} > D_{20\%}$. Os valores percentuais indicam a quantidade de PVA (m/m) nas membranas de PVA/Ch e D, o coeficiente de difusão.

6. CONCLUSÃO

Com base nos resultados obtidos neste trabalho pode-se concluir que:

1. A metodologia utilizada para o preparo de membranas a partir das soluções das blendas de PVA/Ch exerce uma influência significativa na cinética de intumescimento das membranas obtidas.
2. O estudo utilizando a espectroscopia no visível indicou uma interação entre PVA e Ch com a possível formação de um complexo macromolecular.
3. A porosidade das membranas PVA/Ch é fortemente influenciada por ambos: método de preparação e percentual de PVA na blenda.
4. As membranas PVA/Ch apresentaram um comportamento não linear quando submetidas à deformação mecânica (compressão), apresentando resposta elástica.
5. O módulo de elasticidade sofre um incremento significativo com o percentual de PVA na membrana sendo observada a seqüência: $\gamma_{\text{PVA/Ch/CO}} > \gamma_{\text{PVA/Ch}} > \gamma_{\text{PVA/ChNaCl}}$. Neste caso $\gamma_{\text{PVA/Ch/CO}}$, $\gamma_{\text{PVA/Ch}}$ e $\gamma_{\text{PVA/ChNaCl}}$ representam as membranas de PVA/Ch obtidas pela técnica de evaporação do solvente e as membranas obtidas pela técnica de separação de fase sem e com a adição de NaCl, respectivamente.
6. Os valores da tensão crítica de superfície indicaram duas diferentes regiões de biocompatibilidade nas membranas de PVA/Ch a saber: regiões de hemocompatibilidade e regiões de bioadesão em função da % de PVA.
7. O intumescimento das membranas mostrou ser fortemente influenciado pelo pH do meio, sendo observado a seqüência quanto ao processo de difusão de água na matriz polimérica em pH e temperatura fisiológicos: $D_{50\%} > D_{30\%} > D_{20\%}$. Os valores percentuais indicam a quantidade de PVA (m/m) nas membranas de PVA/Ch e D, o coeficiente de difusão.

6. CONCLUSÃO

Com base nos resultados obtidos neste trabalho pode-se concluir que:

1. A metodologia utilizada para o preparo de membranas a partir das soluções das blendas de PVA/Ch exerce uma influência significativa na cinética de intumescimento das membranas obtidas.
2. O estudo utilizando a espectroscopia no visível indicou uma interação entre PVA e Ch com a possível formação de um complexo macromolecular.
3. A porosidade das membranas PVA/Ch é fortemente influenciada por ambos: método de preparação e percentual de PVA na blenda.
4. As membranas PVA/Ch apresentaram um comportamento não linear quando submetidas à deformação mecânica (compressão), apresentando resposta elástica.
5. O módulo de elasticidade sofre um incremento significativo com o percentual de PVA na membrana sendo observada a seqüência: $\gamma_{\text{PVA/Ch/CO}} > \gamma_{\text{PVA/Ch}} > \gamma_{\text{PVA/ChNaCl}}$. Neste caso $\gamma_{\text{PVA/Ch/CO}}$, $\gamma_{\text{PVA/Ch}}$ e $\gamma_{\text{PVA/ChNaCl}}$ representam as membranas de PVA/Ch obtidas pela técnica de evaporação do solvente e as membranas obtidas pela técnica de separação de fase sem e com a adição de NaCl, respectivamente.
6. Os valores da tensão crítica de superfície indicaram duas diferentes regiões de biocompatibilidade nas membranas de PVA/Ch a saber: regiões de hemocompatibilidade e regiões de bioadesão em função da % de PVA.
7. O intumescimento das membranas mostrou ser fortemente influenciado pelo pH do meio, sendo observado a seqüência quanto ao processo de difusão de água na matriz polimérica em pH e temperatura fisiológicos: $D_{50\%} > D_{30\%} > D_{20\%}$. Os valores percentuais indicam a quantidade de PVA (m/m) nas membranas de PVA/Ch e D, o coeficiente de difusão.

8. A estrutura de poros exerce uma marcante influência na energia de ativação correspondente ao processo de difusão de água nas membranas de PVA/Ch.
9. A liberação do nitrofural obedece a uma cinética de ordem zero, caracterizando um sistema de liberação controlada de fármacos.
10. Membranas de PVA/Ch com elevado conteúdo de quitosana favorecem a adsorção de HSA relativamente ao HSFb.
11. As membranas de PVA/Ch obtidas não apresentaram citotoxicidade perante aos ensaios *in vitro*.

8. A estrutura de poros exerce uma marcante influência na energia de ativação correspondente ao processo de difusão de água nas membranas de PVA/Ch.
9. A liberação do nitrofural obedece a uma cinética de ordem zero, caracterizando um sistema de liberação controlada de fármacos.
10. Membranas de PVA/Ch com elevado conteúdo de quitosana favorecem a adsorção de HSA relativamente ao HSFb.
11. As membranas de PVA/Ch obtidas não apresentaram citotoxicidade perante aos ensaios *in vitro*.

8. A estrutura de poros exerce uma marcante influência na energia de ativação correspondente ao processo de difusão de água nas membranas de PVA/Ch.
9. A liberação do nitrofural obedece a uma cinética de ordem zero, caracterizando um sistema de liberação controlada de fármacos.
10. Membranas de PVA/Ch com elevado conteúdo de quitosana favorecem a adsorção de HSA relativamente ao HSFb.
11. As membranas de PVA/Ch obtidas não apresentaram citotoxicidade perante aos ensaios *in vitro*.

7. SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

As membranas de hidrogéis poliméricos destinadas ao tratamento de ulcerações na pele de uma maneira geral (queimados, mobilidade restringida e fraturas) representam atualmente um mercado em potencial que exclui de sua utilização a população de baixa renda em nosso país, devido ao seu elevado custo. Assim, um elevado número de jovens apresentam deformações na pele oriundas da privação da utilização de um sistema muito simples para acelerar a cicatrização de sua ferida ou evitar possíveis complicações. Este é um círculo vicioso pois este mesmo jovem tende a se afastar do convívio social, estando seriamente comprometido o seu futuro como ser humano e mesmo profissional. Espera-se que esta dissertação forneça as ferramentas iniciais para o desenvolvimento de sistemas muito simples e extremamente versáteis quanto ao seu tipo de aplicação na área biomédica. O escopo do presente trabalho e obviamente, também o binômio tempo/instrumentação nos privaram de respostas a um conjunto de perguntas que surgiram após as respectivas análises dos resultados obtidos e que apresentamos aqui como as perspectivas ou sugestões para trabalhos futuros:

- Estudar as possíveis interações entre o biopolímero Ch e PVA utilizando a ressonância magnética nuclear (RMN).
- Analisar o mecanismo de transporte das membranas de PVA/Ch com o auxílio da técnica de difração de RX para uma melhor compreensão da fenomenologia do transporte de água nas membranas poliméricas.
- Medir a distribuição de poros em função do percentual de PVA e da metodologia de preparo nas membranas de PVA/Ch.
- Medir a permeação de gases (O_2 , CO_2 , H_2O) nas membranas obtidas.
- Avaliar as propriedades antimicrobiais dos sistemas obtidos neste trabalho.
- Estudar a aplicação das membranas de PVA/Ch na engenharia de tecidos biológicos.

7. SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

As membranas de hidrogéis poliméricos destinadas ao tratamento de ulcerações na pele de uma maneira geral (queimados, mobilidade restringida e fraturas) representam atualmente um mercado em potencial que exclui de sua utilização a população de baixa renda em nosso país, devido ao seu elevado custo. Assim, um elevado número de jovens apresentam deformações na pele oriundas da privação da utilização de um sistema muito simples para acelerar a cicatrização de sua ferida ou evitar possíveis complicações. Este é um círculo vicioso pois este mesmo jovem tende a se afastar do convívio social, estando seriamente comprometido o seu futuro como ser humano e mesmo profissional. Espera-se que esta dissertação forneça as ferramentas iniciais para o desenvolvimento de sistemas muito simples e extremamente versáteis quanto ao seu tipo de aplicação na área biomédica. O escopo do presente trabalho e obviamente, também o binômio tempo/instrumentação nos privaram de respostas a um conjunto de perguntas que surgiram após as respectivas análises dos resultados obtidos e que apresentamos aqui como as perspectivas ou sugestões para trabalhos futuros:

- Estudar as possíveis interações entre o biopolímero Ch e PVA utilizando a ressonância magnética nuclear (RMN).
- Analisar o mecanismo de transporte das membranas de PVA/Ch com o auxílio da técnica de difração de RX para uma melhor compreensão da fenomenologia do transporte de água nas membranas poliméricas.
- Medir a distribuição de poros em função do percentual de PVA e da metodologia de preparo nas membranas de PVA/Ch.
- Medir a permeação de gases (O_2 , CO_2 , H_2O) nas membranas obtidas.
- Avaliar as propriedades antimicrobianas dos sistemas obtidos neste trabalho.
- Estudar a aplicação das membranas de PVA/Ch na engenharia de tecidos biológicos.

7. SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

As membranas de hidrogéis poliméricos destinadas ao tratamento de ulcerações na pele de uma maneira geral (queimados, mobilidade restringida e fraturas) representam atualmente um mercado em potencial que exclui de sua utilização a população de baixa renda em nosso país, devido ao seu elevado custo. Assim, um elevado número de jovens apresentam deformações na pele oriundas da privação da utilização de um sistema muito simples para acelerar a cicatrização de sua ferida ou evitar possíveis complicações. Este é um círculo vicioso pois este mesmo jovem tende a se afastar do convívio social, estando seriamente comprometido o seu futuro como ser humano e mesmo profissional. Espera-se que esta dissertação forneça as ferramentas iniciais para o desenvolvimento de sistemas muito simples e extremamente versáteis quanto ao seu tipo de aplicação na área biomédica. O escopo do presente trabalho e obviamente, também o binômio tempo/instrumentação nos privaram de respostas a um conjunto de perguntas que surgiram após as respectivas análises dos resultados obtidos e que apresentamos aqui como as perspectivas ou sugestões para trabalhos futuros:

- Estudar as possíveis interações entre o biopolímero Ch e PVA utilizando a ressonância magnética nuclear (RMN).
- Analisar o mecanismo de transporte das membranas de PVA/Ch com o auxílio da técnica de difração de RX para uma melhor compreensão da fenomenologia do transporte de água nas membranas poliméricas.
- Medir a distribuição de poros em função do percentual de PVA e da metodologia de preparo nas membranas de PVA/Ch.
- Medir a permeação de gases (O_2 , CO_2 , H_2O) nas membranas obtidas.
- Avaliar as propriedades antimicrobiais dos sistemas obtidos neste trabalho.
- Estudar a aplicação das membranas de PVA/Ch na engenharia de tecidos biológicos.

- Incorporar fármacos com propriedades antiinflamatórias às membranas de PVA/Ch e avaliar sua performance.

Cada sugestão futura proposta acima tem por objetivo responder a perguntas altamente específicas e, cujas respostas contribuirão fortemente para o total domínio da tecnologia de fabricação das membranas porosas de PVA/Ch tipo hidrogéis. Acreditamos que as perguntas merecem respostas não somente para satisfação intelectual, mas procurando também contribuir para que nossas universidades depositem seu "olhar" sobre àqueles que são nossa mais forte e pura motivação de existir academicamente: os excluídos de nossa sociedade

- Incorporar fármacos com propriedades antiinflamatórias às membranas de PVA/Ch e avaliar sua performance.

Cada sugestão futura proposta acima tem por objetivo responder a perguntas altamente específicas e, cujas respostas contribuirão fortemente para o total domínio da tecnologia de fabricação das membranas porosas de PVA/Ch tipo hidrogéis. Acreditamos que as perguntas merecem respostas não somente para satisfação intelectual, mas procurando também contribuir para que nossas universidades depositem seu "olhar" sobre àqueles que são nossa mais forte e pura motivação de existir academicamente: os excluídos de nossa sociedade

- Incorporar fármacos com propriedades antiinflamatórias às membranas de PVA/Ch e avaliar sua performance.

Cada sugestão futura proposta acima tem por objetivo responder a perguntas altamente específicas e, cujas respostas contribuirão fortemente para o total domínio da tecnologia de fabricação das membranas porosas de PVA/Ch tipo hidrogéis. Acreditamos que as perguntas merecem respostas não somente para satisfação intelectual, mas procurando também contribuir para que nossas universidades depositem seu "olhar" sobre àqueles que são nossa mais forte e pura motivação de existir academicamente: os excluídos de nossa sociedade

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stevens A.; Lowe J.; Pathlogy. Notting (UK), Times Mirror International Publish, 1996. Pp. 113-17.
2. Correia P.C., *Queimaduras*. Rio de Janeiro: Atheneu, 1980 pp. 123-28.
3. Rudolph R.; Fisher J.C.; Ninnenmann J.L.; *Skin grafting* . Boston, Brown Little & Co, 1979.
4. Hansbrough J.F.; Current status of skin replacements for coverage tensive burns wounds. *Journal Trauma* **30**: s 155-160, 1990.
5. Jackson D.; A clinical study of the use of skin hografts for burns. *British Journal Plastic Surgery*. **7**: 26-43, 1954.
6. Yang C.C.; Xizo Y.R.; Li Y.Y.; Allografts, xenografts and intermingled transplantation. In: Yang C.C.; Hsu W.S.; Shih T.S.. (eds) *Treatment of Burns*. Berlin: Springer-Verlag, 1982. Chap. III – 6, pp.93-105.
7. Tsujii A.; Yasuda K.; Kawai M.; Henmi H.; Limitation of thermal injury therapy and the countermeasure. *ICN Ç CCU*, **17**: 147-155, 1995.
8. Abbott W.M.; Henbree J.S.; Absence of antigenicity in treeze-dried skin allografts. *Cryobiology*. **6**: 416-18, 1970.
9. Gueuguiaud P.Y.; Prise enchargedes brûlés graves pendant les 72 premières heures. *Ann Fr Anesth Réanim* **16**: 354-69, 1997.
10. Pamela H.; Walter R.N.; Burn wound management. *AACN Clinical Issues Crit Care Nurs*. **4**: 378-87, 1993.
11. Ponec M.; Boelsma E.; Weerheim A.; Mulder A.; Bouwstra J.; Mommaas M.; Lipid and ultrastructural characterization of reconstructed skin models. *Inernational Journal of Pharmaceutics* **203**: 211-25, 2000.
12. Mi F.-L.; Wu Y.-M.; Wu Y.-B.; Shyu S.-S.; Tsai Y.-H.; Chitin/PLGA blend microspheres as a biodegradable drug-delivery system: phase-separation, degradation e release behavior. *Biomaterials* **23**: 3257-67, 2002.
13. Giusti P.; Lazzeri L.; Barbani N.; Narducci P.; Bonaretti A.; Palla M.; Lelli L.; Hydrogels of poly (vinyl alcohol) and collagen. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine* **4**: 538-42, 1993.
14. Peppas N. A.; and Korsmeyer R. W.; *Hydrogels in medicine and pharmacy*. Boca Raton CRC Press, 1986, Vol III, p. 109.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stevens A.; Lowe J.; Pathlogy. Notting (UK), Times Mirror International Publish, 1996. Pp. 113-17.
2. Correia P.C., *Queimaduras*. Rio de Janeiro: Atheneu, 1980 pp. 123-28.
3. Rudolph R.; Fisher J.C.; Ninnenmann J.L.; *Skin grafting* . Boston, Brown Little & Co, 1979.
4. Hansbrough J.F.; Current status of skin replacements for coverage tensive burns wounds. *Journal Trauma* **30**: s 155-160, 1990.
5. Jackson D.; A clinical study of the use of skin hografts for burns. *British Journal Plastic Surgery*. **7**: 26-43, 1954.
6. Yang C.C.; Xizo Y.R.; Li Y.Y.; Allografts, xenografts and intermingled transplantation. In: Yang C.C.; Hsu W.S.; Shih T.S.. (eds) *Treatment of Burns*. Berlin: Springer-Verlag, 1982. Chap. III – 6, pp.93-105.
7. Tsujii A.; Yasuda K.; Kawai M.; Henmi H.; Limitation of thermal injury therapy and the countermeasure. *ICN Ç CCU*, **17**: 147-155, 1995.
8. Abbott W.M.; Henbree J.S.; Absence of antigenicity in treeze-dried skin allografts. *Cryobiology*. **6**: 416-18, 1970.
9. Gueuguiaud P.Y.; Prise enchargedes brûlés graves pendant les 72 premières heures. *Ann Fr Anesth Réanim* **16**: 354-69, 1997.
10. Pamela H.; Walter R.N.; Burn wound management. *AACN Clinical Issues Crit Care Nurs*. **4**: 378-87, 1993.
11. Ponec M.; Boelsma E.; Weerheim A.; Mulder A.; Bouwstra J.; Mommaas M.; Lipid and ultrastructural characterization of reconstructed skin models. *Inernational Journal of Pharmaceutics* **203**: 211-25, 2000.
12. Mi F.-L.; Wu Y.-M.; Wu Y.-B.; Shyu S.-S.; Tsai Y.-H.; Chitin/PLGA blend microspheres as a biodegradable drug-delivery system: phase-separation, degradation e release behavior. *Biomaterials* **23**: 3257-67, 2002.
13. Giusti P.; Lazzeri L.; Barbani N.; Narducci P.; Bonaretti A.; Palla M.; Lelli L.; Hydrogels of poly (vinyl alcohol) and collagen. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine* **4**: 538-42, 1993.
14. Peppas N. A.; and Korsmeyer R. W.; *Hydrogels in medicine and pharmacy*. Boca Raton CRC Press, 1986, Vol III, p. 109.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stevens A.; Lowe J.; Pathlogy. Notting (UK), Times Mirror International Publish, 1996. Pp. 113-17.
2. Correia P.C., *Queimaduras*. Rio de Janeiro: Atheneu, 1980 pp. 123-28.
3. Rudolph R.; Fisher J.C.; Ninnenmann J.L.; *Skin grafting* . Boston, Brown Little & Co, 1979.
4. Hansbrough J.F.; Current status of skin replacements for coverage tensive burns wounds. *Journal Trauma* **30**: s 155-160, 1990.
5. Jackson D.; A clinical study of the use of skin hografts for burns. *British Journal Plastic Surgery*. **7**: 26-43, 1954.
6. Yang C.C.; Xizo Y.R.; Li Y.Y.; Allografts, xenografts and intermingled transplantation. In: Yang C.C.; Hsu W.S.; Shih T.S.. (eds) *Treatment of Burns*. Berlin: Springer-Verlag, 1982. Chap. III – 6, pp.93-105.
7. Tsujii A.; Yasuda K.; Kawai M.; Henmi H.; Limitation of thermal injury therapy and the countermeasure. *ICN Ç CCU*, **17**: 147-155, 1995.
8. Abbott W.M.; Henbree J.S.; Absence of antigenicity in treeze-dried skin allografts. *Cryobiology*. **6**: 416-18, 1970.
9. Gueuguiaud P.Y.; Prise enchargedes brûlés graves pendant les 72 premières heures. *Ann Fr Anesth Réanim* **16**: 354-69, 1997.
10. Pamela H.; Walter R.N.; Burn wound management. *AACN Clinical Issues Crit Care Nurs*. **4**: 378-87, 1993.
11. Ponec M.; Boelsma E.; Weerheim A.; Mulder A.; Bouwstra J.; Mommaas M.; Lipid and ultrastructural characterization of reconstructed skin models. *Inernational Journal of Pharmaceutics* **203**: 211-25, 2000.
12. Mi F.-L.; Wu Y.-M.; Wu Y.-B.; Shyu S.-S.; Tsai Y.-H.; Chitin/PLGA blend microspheres as a biodegradable drug-delivery system: phase-separation, degradation e release behavior. *Biomaterials* **23**: 3257-67, 2002.
13. Giusti P.; Lazzeri L.; Barbani N.; Narducci P.; Bonaretti A.; Palla M.; Lelli L.; Hydrogels of poly (vinyl alcohol) and collagen. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine* **4**: 538-42, 1993.
14. Peppas N. A.; and Korsmeyer R. W.; *Hydrogels in medicine and pharmacy*. Boca Raton CRC Press, 1986, Vol III, p. 109.

15. De Rossi D.; Kajiwara K.; Osada Y.; e Yamaguchi A.; *Polymer Gels*. New York (EUA) Plenum, Pp. 119-150, 1991.
16. de Gennes P. G.; *Scaling Concepts in Polymer Physics*. New York (USA), Cornell University Press, 1979.
17. Seung-Won S.; Torkelson J. M.; Coarsening effects on the formation of macroporous membranes produced via thermally induced phase separation of polystyrene-cyclohexanol solutions. *Journal of Membrane Science* **98**: 209-22, 1995.
18. Tai-Hong Y.; Da-Ming W.; Chih-Chen H.; Leo-Wang C.; The effect of the second phase inversion on microstructures in phase inversion EVAL membranes. *Biomaterials* **22**: 165-73, 2001.
19. Wienk I. M.; Boom R. M.; Beerlage M. A. M.; Bulte A. M. W.; Smolders C. A.; Recent advances in the formation of phase inversion membranes made from amorphous or semi-crystalline polymers. *Journal of Membrane Science* **113**: 361-71, 1996.
20. Young T. H. and Chem L.-W.; *Journal of Membrane Science* **57**: 69, 1991.
21. Cohen C.; Tanny G. B.; and Prager S. J. ; *Journal of Polymer Science* **17**: A-2, 477, 1979
22. Altena F. W.; e Smolders C. A.; *Macromolecules* **15**: 1491, 1982.
23. Young T.-H.; Chen L.-W.; Pore formation mechanism of membranes from phase inversion process. *Desalination* **103**: 233-47, 1995.
24. Peppas L. B.; Polymers in controlled drug delivery. *Medical Plastics and Biomaterials*. **Megatime**, November: 1-15, 1987.
25. Xiaoyao T.; Shaomin L.; K. Li K.; Preparation and characterization of inorganic hollow fiber membranes. *Journal of Membrane Science* **188**: 87-95, 2001.
26. Peppas N. A.; Wright L. S.; Drug diffusion and binding in ionizable interpenetrating networks from poly(vinily alcohol) and poly(acrylic acid). *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **46**: 15-29, 1998.
27. Singh D. K.; Ray A. R.; Biomedical applications of chitin, chitosan and their derivatives. *Journal Macromolecular Science Review. Macromolecular. Chemistry. Physics.*, **C40** (1): 69-83, 2000
28. Mathur N. K.; Narang C. K.; Chitin and Chitosan, versatile polysaccharides from marine animals. *Journal of Chemical Education* **67**: 938-42, 1990.
29. Bough W. A.; Slater W. L.; Wu A. C. M.; Perkins B. E.; *Biotech. Bioeng.* **20**: ,1931-35, 1978.
30. Wu A. C. M.; Bough W. A.; Stevenson J. 3rd R. *Proceeding. Annais Tropical Conference of America* April 23-26, 1978. Pp. 167-179.

15. De Rossi D.; Kajiwara K.; Osada Y.; e Yamaguchi A.; *Polymer Gels*. New York (EUA) Plenum, Pp. 119-150, 1991.
16. de Gennes P. G.; *Scaling Concepts in Polymer Physics*. New York (USA), Cornell University Press, 1979.
17. Seung-Won S.; Torkelson J. M.; Coarsening effects on the formation of macroporous membranes produced via thermally induced phase separation of polystyrene-cyclohexanol solutions. *Journal of Membrane Science* **98**: 209-22, 1995.
18. Tai-Hong Y.; Da-Ming W.; Chih-Chen H.; Leo-Wang C.; The effect of the second phase inversion on microstructures in phase inversion EVAL membranes. *Biomaterials* **22**: 165-73, 2001.
19. Wienk I. M.; Boom R. M.; Beerlage M. A. M.; Bulte A. M. W.; Smolders C. A.; Recent advances in the formation of phase inversion membranes made from amorphous or semi-crystalline polymers. *Journal of Membrane Science* **113**: 361-71, 1996.
20. Young T. H. and Chem L.-W.; *Journal of Membrane Science* **57**: 69, 1991.
21. Cohen C.; Tanny G. B.; and Prager S. J. ; *Journal of Polymer Science* **17**: A-2, 477, 1979
22. Altena F. W.; e Smolders C. A.; *Macromolecules* **15**: 1491, 1982.
23. Young T.-H.; Chen L.-W.; Pore formation mechanism of membranes from phase inversion process. *Desalination* **103**: 233-47, 1995.
24. Peppas L. B.; Polymers in controlled drug delivery. *Medical Plastics and Biomaterials*. **Megatime**, November: 1-15, 1987.
25. Xiaoyao T.; Shaomin L.; K. Li K.; Preparation and characterization of inorganic hollow fiber membranes. *Journal of Membrane Science* **188**: 87-95, 2001.
26. Peppas N. A.; Wright L. S.; Drug diffusion and binding in ionizable interpenetrating networks from poly(vinily alcohol) and poly(acrylic acid). *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **46**: 15-29, 1998.
27. Singh D. K.; Ray A. R.; Biomedical applications of chitin, chitosan and their derivatives. *Journal Macromolecular Science Review. Macromolecular. Chemistry. Physics.*, **C40** (1): 69-83, 2000
28. Mathur N. K.; Narang C. K.; Chitin and Chitosan, versatile polysaccharides from marine animals. *Journal of Chemical Education* **67**: 938-42, 1990.
29. Bough W. A.; Slater W. L.; Wu A. C. M.; Perkins B. E.; *Biotech. Bioeng.* **20**: ,1931-35, 1978.
30. Wu A. C. M.; Bough W. A.; Stevenson J. 3rd R. *Proceeding. Annais Tropical Conference of America* April 23-26, 1978. Pp. 167-179.

15. De Rossi D.; Kajiwara K.; Osada Y.; e Yamaguchi A.; *Polymer Gels*. New York (EUA) Plenum, Pp. 119-150, 1991.
16. de Gennes P. G.; *Scaling Concepts in Polymer Physics*. New York (USA), Cornell University Press, 1979.
17. Seung-Won S.; Torkelson J. M.; Coarsening effects on the formation of macroporous membranes produced via thermally induced phase separation of polystyrene-cyclohexanol solutions. *Journal of Membrane Science* **98**: 209-22, 1995.
18. Tai-Hong Y.; Da-Ming W.; Chih-Chen H.; Leo-Wang C.; The effect of the second phase inversion on microstructures in phase inversion EVAL membranes. *Biomaterials* **22**: 165-73, 2001.
19. Wienk I. M.; Boom R. M.; Beerlage M. A. M.; Bulte A. M. W.; Smolders C. A.; Recent advances in the formation of phase inversion membranes made from amorphous or semi-crystalline polymers. *Journal of Membrane Science* **113**: 361-71, 1996.
20. Young T. H. and Chem L.-W.; *Journal of Membrane Science* **57**: 69, 1991.
21. Cohen C.; Tanny G. B.; and Prager S. J. ; *Journal of Polymer Science* **17**: A-2, 477, 1979
22. Altena F. W.; e Smolders C. A.; *Macromolecules* **15**: 1491, 1982.
23. Young T.-H.; Chen L.-W.; Pore formation mechanism of membranes from phase inversion process. *Desalination* **103**: 233-47, 1995.
24. Peppas L. B.; Polymers in controlled drug delivery. *Medical Plastics and Biomaterials*. **Megatime**, November: 1-15, 1987.
25. Xiaoyao T.; Shaomin L.; K. Li K.; Preparation and characterization of inorganic hollow fiber membranes. *Journal of Membrane Science* **188**: 87-95, 2001.
26. Peppas N. A.; Wright L. S.; Drug diffusion and binding in ionizable interpenetrating networks from poly(vinily alcohol) and poly(acrylic acid). *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **46**: 15-29, 1998.
27. Singh D. K.; Ray A. R.; Biomedical applications of chitin, chitosan and their derivatives. *Journal Macromolecular Science Review. Macromolecular. Chemistry. Physics.*, **C40** (1): 69-83, 2000
28. Mathur N. K.; Narang C. K.; Chitin and Chitosan, versatile polysaccharides from marine animals. *Journal of Chemical Education* **67**: 938-42, 1990.
29. Bough W. A.; Slater W. L.; Wu A. C. M.; Perkins B. E.; *Biotech. Bioeng.* **20**: ,1931-35, 1978.
30. Wu A. C. M.; Bough W. A.; Stevenson J. 3rd R. *Proceeding. Annais Tropical Conference of America* April 23-26, 1978. Pp. 167-179.

31. Bough W. A.; Perkins B. E.; *Proc Interstate Seafood Seminar*, Oct. 4-7, 1979, pp. 201-13.
32. Figueredo D. G.; Análise de Fourier e Equações Diferenciais Paraciais. Projeto Euclides.
33. Apostol T. M.; *Mathematical Analysis*. Addison-Wesley Publishing Company, 1973.
34. Butkov E.; *Mathematical Physics*. Addison-Wesley Publishing Company.
35. Zhang Z.; Britt I. J.; Thung M. A.; Water absorption in EVOH films and its influence on glass transition temperature. *Journal of Polymer Science* **37**: 691-99, 1999.
36. Sisson L. E.; Pitts D. R.; *Fenomenos de Transporte*. Rio de Janeiro, Editora Guanabara, 1979.
37. Alupeu I. C.; Popa M.; Hamcercu M.; Abadie M. J. M.; Superabsorbant hydrogels based on xanthan and poly(vinyl alcohol). 1. The study of the swelling properties. *European Polymer Journal* **38**: 2313-20, 2002.
38. Suzuki t.; Ichihara Y.; Yamada M.; Tonomura K.; *Agric. Biological Chemistry*. **37**: 747, 1973.
39. Finch C. A.; *Polyvinly alcohol-development*. Chichester, John Wiley, 1992 2nd ed..
40. Chuang W.-Y.; Young T.-H.; Yao C.-H.; Chiu W.-Y.; Properties of the poly(vinily alcohol)/chitosan blend and its effect on the culture of fibroblast *in vitro*. *Biomaterials* **20**: 1479-87, 1999.
41. Arvanitoyannis I.; Kolokuris I.; Nakayama A.; Yamamoto N. and Aiba S.; Physico-chemical studies of chitosan-poly (vinyl alcohol) blends plasticized with sorbitol and sucrose. *Carbohydrate Polymers* **34**: 9-19, 1997.
42. Miya M.; Yamoto R.; Mima S.; FT-IR study of intermolecular interactions in polymer blenda *Journal of Polymer Science: Polym. Phys.* Ed **22**: 1149-51, 1984.
43. Nakatsuka S.; Andrady A. L.; Permeability of vitamin B-12 in chitosan membranes. Effect of crosslinking and blending with poly(vinyl alcohol) on permeability. *Journal of Applied Polymer Science*. **44**: 629-640, 1995.
44. Chandy T.; Sharma C. P.; Prostagladin E₁-immobilized poly(vinyl acohol)-blended chitosan membranes: blood compatibility and permeability properties. *Journal of Applied Polymer Science*. **44**: 2145-56, 1992.
45. Finch A. C.; *Properties and apllications of polyvinyl alcohol*. Chichester (USA), Wiley, 1973. pp. 287-306.
46. Keey R. B.; *Drying – Principle and Practice New York*., Pergamon Press, 1972.
47. Biscayart P. L.; Paladini A. C.; Vita N.; Rogui L. P.; Preparations of ¹²⁵I labeled human growth hormone of high quality binding properties endwed with long term stability. *Journal of Immunoassay*. **10**(1): 37-56, 1989.

31. Bough W. A.; Perkins B. E.; *Proc Interstate Seafood Seminar*, Oct. 4-7, 1979, pp. 201-13.
32. Figueredo D. G.; Análise de Fourier e Equações Diferenciais Paraciais. Projeto Euclides.
33. Apostol T. M.; *Mathematical Analysis*. Addison-Wesley Publishing Company, 1973.
34. Butkov E.; *Mathematical Physics*. Addison-Wesley Publishing Company.
35. Zhang Z.; Britt I. J.; Thung M. A.; Water absorption in EVOH films and its influence on glass transition temperature. *Journal of Polymer Science* **37**: 691-99, 1999.
36. Sisson L. E.; Pitts D. R.; *Fenomenos de Transporte*. Rio de Janeiro, Editora Guanabara, 1979.
37. Alupeu I. C.; Popa M.; Hamcercu M.; Abadie M. J. M.; Superabsorbant hydrogels based on xanthan and poly(vinyl alcohol). 1. The study of the swelling properties. *European Polymer Journal* **38**: 2313-20, 2002.
38. Suzuki t.; Ichihara Y.; Yamada M.; Tonomura K.; *Agric. Biological Chemistry*. **37**: 747, 1973.
39. Finch C. A.; *Polyvinly alcohol-development*. Chichester, John Wiley, 1992 2nd ed..
40. Chuang W.-Y.; Young T.-H.; Yao C.-H.; Chiu W.-Y.; Properties of the poly(vinily alcohol)/chitosan blend and its effect on the culture of fibroblast *in vitro*. *Biomaterials* **20**: 1479-87, 1999.
41. Arvanitoyannis I.; Kolokuris I.; Nakayama A.; Yamamoto N. and Aiba S.; Physico-chemical studies of chitosan-poly (vinyl alcohol) blends plasticized with sorbitol and sucrose. *Carbohydrate Polymers* **34**: 9-19, 1997.
42. Miya M.; Yamoto R.; Mima S.; FT-IR study of intermolecular interactions in polymer blenda *Journal of Polymer Science: Polym. Phys.* Ed **22**: 1149-51, 1984.
43. Nakatsuka S.; Andrady A. L.; Permeability of vitamin B-12 in chitosan membranes. Effect of crosslinking and blending with poly(vinyl alcohol) on permeability. *Journal of Applied Polymer Science*. **44**: 629-640, 1995.
44. Chandy T.; Sharma C. P.; Prostagladin E₁-immobilized poly(vinyl acohol)-blended chitosan membranes: blood compatibility and permeability properties. *Journal of Applied Polymer Science*. **44**: 2145-56, 1992.
45. Finch A. C.; *Properties and apllications of polyvinyl alcohol*. Chichester (USA), Wiley, 1973. pp. 287-306.
46. Keey R. B.; *Drying – Principle and Practice New York*., Pergamon Press, 1972.
47. Biscayart P. L.; Paladini A. C.; Vita N.; Rogui L. P.; Preparations of ¹²⁵I labeled human growth hormone of high quality binding properties endwed with long term stability. *Journal of Immunoassay*. **10**(1): 37-56, 1989.

31. Bough W. A.; Perkins B. E.; *Proc Interstate Seafood Seminar*, Oct. 4-7, 1979, pp. 201-13.
32. Figueredo D. G.; Análise de Fourier e Equações Diferenciais Paraciais. Projeto Euclides.
33. Apostol T. M.; *Mathematical Analysis*. Addison-Wesley Publishing Company, 1973.
34. Butkov E.; *Mathematical Physics*. Addison-Wesley Publishing Company.
35. Zhang Z.; Britt I. J.; Thung M. A.; Water absorption in EVOH films and its influence on glass transition temperature. *Journal of Polymer Science* **37**: 691-99, 1999.
36. Sisson L. E.; Pitts D. R.; *Fenomenos de Transporte*. Rio de Janeiro, Editora Guanabara, 1979.
37. Alupeu I. C.; Popa M.; Hamcercu M.; Abadie M. J. M.; Superabsorbant hydrogels based on xanthan and poly(vinyl alcohol). 1. The study of the swelling properties. *European Polymer Journal* **38**: 2313-20, 2002.
38. Suzuki t.; Ichihara Y.; Yamada M.; Tonomura K.; *Agric. Biological Chemistry*. **37**: 747, 1973.
39. Finch C. A.; *Polyvinly alcohol-development*. Chichester, John Wiley, 1992 2nd ed..
40. Chuang W.-Y.; Young T.-H.; Yao C.-H.; Chiu W.-Y.; Properties of the poly(vinily alcohol)/chitosan blend and its effect on the culture of fibroblast *in vitro*. *Biomaterials* **20**: 1479-87, 1999.
41. Arvanitoyannis I.; Kolokuris I.; Nakayama A.; Yamamoto N. and Aiba S.; Physico-chemical studies of chitosan-poly (vinyl alcohol) blends plasticized with sorbitol and sucrose. *Carbohydrate Polymers* **34**: 9-19, 1997.
42. Miya M.; Yamoto R.; Mima S.; FT-IR study of intermolecular interactions in polymer blenda *Journal of Polymer Science: Polym. Phys.* Ed **22**: 1149-51, 1984.
43. Nakatsuka S.; Andrady A. L.; Permeability of vitamin B-12 in chitosan membranes. Effect of crosslinking and blending with poly(vinyl alcohol) on permeability. *Journal of Applied Polymer Science*. **44**: 629-640, 1995.
44. Chandy T.; Sharma C. P.; Prostagladin E₁-immobilized poly(vinyl acohol)-blended chitosan membranes: blood compatibility and permeability properties. *Journal of Applied Polymer Science*. **44**: 2145-56, 1992.
45. Finch A. C.; *Properties and apllications of polyvinyl alcohol*. Chichester (USA), Wiley, 1973. pp. 287-306.
46. Keey R. B.; *Drying – Principle and Practice New York*., Pergamon Press, 1972.
47. Biscayart P. L.; Paladini A. C.; Vita N.; Rogui L. P.; Preparations of ¹²⁵I labeled human growth hormone of high quality binding properties endwed with long term stability. *Journal of Immunoassay*. **10**(1): 37-56, 1989.

48. Hunter W. M.; Greenwood F. C.; Preparation of iodine-131 labelled human growth hormone of specific activity. *Nature*, **194** (4827): 495-96, 1962.
49. Bartolini P.; *Efeitos da radiação sobre as atividades biológicas, imunológica, de ligação a receptores e propriedades físico-químicas do hormônio de crescimento humano*. São Paulo, 1984. (Tese de doutorado, Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares).
50. ISO (1992). Biological evaluation of medical devices – Part5 – Tests for cytotoxicity: *in vitro* methods. *ISO document 10993*.
51. Rogero S. O.; Higa O. Z.; Saiki M.; Correa O. V.; Costa I.; Citotoxicity due to corrosion of ear piercing studs. *Toxicol* **14**: 497-504, 2000.
52. de Queiroz A. A. A.; *Obtenção de copolímero de enxerto via radiações ionizantes e Estudo de suas propriedades hemocompatíveis*. São Paulo, 1993. (Tese de doutorado, Instituto de Pesquisa Energéticas e Nucleares).
53. Baier R.E. The role of surface energy in thrombogenesis. *Bull.N.Y. Acad. Med.* **48** (2): 257 – 272.
54. Ratner B.O. Biomedical applications of synthetic polymers In: Allen, G.; Bevington, J. *Editors. *Comprehensive polymer science*. USA, Pergamon Press, 1988. V.7, p. 201-247.
55. Brazel C.S.; Peppas N.A. Mechanisms of solute and drug transport in relaxing, swellable, hydrophilic glassy polymers. *Polymer* **44**: 3383-3398, 1999.
56. LI F.; Liu W.G.; Yao K.D. Preparation of oxidized glucose-crosslinked N-alceylated chitosan membrane and in vitro studies of pH sensitive drug delivery behaviour. *Biomaterials* **23**: 343-47, 2002.
57. Brannon M.L.; Peppas N.A. Solute diffusion in swollen membranes. Part VIII. Characterization of and diffusion in asymmetric membranes. *Journal of Membrane Science* **32**: 125-138, 1997.
58. Rowland S.P. *Water in Polymers*. Washington (EUA), American Chemical Society, 1980.
59. Pradas M.M.; Ribelles J.L.G.; Areca A.S.; Ferrer G.G.; Antón J.S.; Pissis P, *Polymer* **42**: 4667-4674, 2001.
60. Okano T.; Nishiyama S.; Shinohara I.; Akaine T.; Sakura Y. Interaction between plasma protein and microphase separated structure of copolymers. *Polymer Journal* **10** (2): 223-228, 1978.
61. Okano T.; Yoi N.; Sanui K.; Ogata N.; Kataoka K.; Characterization of the microstructure of poly(propylene oxide)-segmented polyamide and its suppression of platelet adhesion. *Polymers Journal* **16** (2): 119-128, 1984.

48. Hunter W. M.; Greenwood F. C.; Preparation of iodine-131 labelled human growth hormone of specific activity. *Nature*, **194** (4827): 495-96, 1962.
49. Bartolini P.; *Efeitos da radiação sobre as atividades biológicas, imunológica, de ligação a receptores e propriedades físico-químicas do hormônio de crescimento humano*. São Paulo, 1984. (Tese de doutorado, Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares).
50. ISO (1992). Biological evaluation of medical devices – Part5 – Tests for cytotoxicity: *in vitro* methods. *ISO document 10993*.
51. Rogero S. O.; Higa O. Z.; Saiki M.; Correa O. V.; Costa I.; Citotoxicity due to corrosion of ear piercing studs. *Toxicol* **14**: 497-504, 2000.
52. de Queiroz A. A. A.; *Obtenção de copolímero de enxerto via radiações ionizantes e Estudo de suas propriedades hemocompatíveis*. São Paulo, 1993. (Tese de doutorado, Instituto de Pesquisa Energéticas e Nucleares).
53. Baier R.E. The role of surface energy in thrombogenesis. *Bull.N.Y. Acad. Med.* **48** (2): 257 – 272.
54. Ratner B.O. Biomedical applications of synthetic polymers In: Allen, G.; Bevington, J. *Editors. *Comprehensive polymer science*. USA, Pergamon Press, 1988. V.7, p. 201-247.
55. Brazel C.S.; Peppas N.A. Mechanisms of solute and drug transport in relaxing, swellable, hydrophilic glassy polymers. *Polymer* **44**: 3383-3398, 1999.
56. LI F.; Liu W.G.; Yao K.D. Preparation of oxidized glucose-crosslinked N-alceylated chitosan membrane and in vitro studies of pH sensitive drug delivery behaviour. *Biomaterials* **23**: 343-47, 2002.
57. Brannon M.L.; Peppas N.A. Solute diffusion in swollen membranes. Part VIII. Characterization of and diffusion in asymmetric membranes. *Journal of Membrane Science* **32**: 125-138, 1997.
58. Rowland S.P. *Water in Polymers*. Washington (EUA), American Chemical Society, 1980.
59. Pradas M.M.; Ribelles J.L.G.; Areca A.S.; Ferrer G.G.; Antón J.S.; Pissis P, *Polymer* **42**: 4667-4674, 2001.
60. Okano T.; Nishiyama S.; Shinohara I.; Akaine T.; Sakura Y. Interaction between plasma protein and microphase separated structure of copolymers. *Polymer Journal* **10** (2): 223-228, 1978.
61. Okano T.; Yoi N.; Sanui K.; Ogata N.; Kataoka K.; Characterization of the microstructure of poly(propylene oxide)-segmented polyamide and its suppression of platelet adhesion. *Polymers Journal* **16** (2): 119-128, 1984.

48. Hunter W. M.; Greenwood F. C.; Preparation of iodine-131 labelled human growth hormone of specific activity. *Nature*, **194** (4827): 495-96, 1962.
49. Bartolini P.; *Efeitos da radiação sobre as atividades biológicas, imunológica, de ligação a receptores e propriedades físico-químicas do hormônio de crescimento humano*. São Paulo, 1984. (Tese de doutorado, Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares).
50. ISO (1992). Biological evaluation of medical devices – Part5 – Tests for cytotoxicity: *in vitro* methods. *ISO document 10993*.
51. Rogero S. O.; Higa O. Z.; Saiki M.; Correa O. V.; Costa I.; Citotoxicity due to corrosion of ear piercing studs. *Toxicol* **14**: 497-504, 2000.
52. de Queiroz A. A. A.; *Obtenção de copolímero de enxerto via radiações ionizantes e Estudo de suas propriedades hemocompatíveis*. São Paulo, 1993. (Tese de doutorado, Instituto de Pesquisa Energéticas e Nucleares).
53. Baier R.E. The role of surface energy in thrombogenesis. *Bull.N.Y. Acad. Med.* **48** (2): 257 – 272.
54. Ratner B.O. Biomedical applications of synthetic polymers In: Allen, G.; Bevington, J. *Editors. *Comprehensive polymer science*. USA, Pergamon Press, 1988. V.7, p. 201-247.
55. Brazel C.S.; Peppas N.A. Mechanisms of solute and drug transport in relaxing, swellable, hydrophilic glassy polymers. *Polymer* **44**: 3383-3398, 1999.
56. LI F.; Liu W.G.; Yao K.D. Preparation of oxidized glucose-crosslinked N-alceylated chitosan membrane and in vitro studies of pH sensitive drug delivery behaviour. *Biomaterials* **23**: 343-47, 2002.
57. Brannon M.L.; Peppas N.A. Solute diffusion in swollen membranes. Part VIII. Characterization of and diffusion in asymmetric membranes. *Journal of Membrane Science* **32**: 125-138, 1997.
58. Rowland S.P. *Water in Polymers*. Washington (EUA), American Chemical Society, 1980.
59. Pradas M.M.; Ribelles J.L.G.; Areca A.S.; Ferrer G.G.; Antón J.S.; Pissis P, *Polymer* **42**: 4667-4674, 2001.
60. Okano T.; Nishiyama S.; Shinohara I.; Akaine T.; Sakura Y. Interaction between plasma protein and microphase separated structure of copolymers. *Polymer Journal* **10** (2): 223-228, 1978.
61. Okano T.; Yoi N.; Sanui K.; Ogata N.; Kataoka K.; Characterization of the microstructure of poly(propylene oxide)-segmented polyamide and its suppression of platelet adhesion. *Polymers Journal* **16** (2): 119-128, 1984.

62. Uroman L.; Adams ^aL.; Klings M.; Fischer G.C.; Munoz P.C.; Solensky R.P. Reactions of formed elements of blood with plasma proteins at interfaces. *Ann. N.Y. Academ. Sci.*, **283**: 65-75, 1977.
63. Korolkovas A.; Burckhalter J.H.; *Química Farmacêutica*. RJ, Guanabara Dois, 1982. pp. 515, 545.
64. Stastna J.; Dekee D.; Transport properties in polymers. Lancaster (USA), *Technomic Publishing*, 1995. Pp. 174-158.
65. Brugnerotto J.; Lizardi J.; Goycoolea F.M.; Argüelles – Monal W.; Desbrières J.; Rinando M.; Na infrared investigation in relation with chitin and chitosan characterization. *Polymer* **42**:3569-80, 2001.

b

62. Uroman L.; Adams ^aL.; Klings M.; Fischer G.C.; Munoz P.C.; Solensky R.P. Reactions of formed elements of blood with plasma proteins at interfaces. *Ann. N.Y. Academ. Sci.*, **283**: 65-75, 1977.
63. Korolkovas A.; Burckhalter J.H.; *Química Farmacêutica*. RJ, Guanabara Dois, 1982. pp. 515, 545.
64. Stastna J.; Dekee D.; Transport properties in polymers. Lancaster (USA), *Technomic Publishing*, 1995. Pp. 174-158.
65. Brugnerotto J.; Lizardi J.; Goycoolea F.M.; Argüelles – Monal W.; Desbrières J.; Rinando M.; Na infrared investigation in relation with chitin and chitosan characterization. *Polymer* **42**:3569-80, 2001.

b

62. Uroman L.; Adams ^aL.; Klings M.; Fischer G.C.; Munoz P.C.; Solensky R.P. Reactions of formed elements of blood with plasma proteins at interfaces. *Ann. N.Y. Academ. Sci.*, **283**: 65-75, 1977.
63. Korolkovas A.; Burckhalter J.H.; *Química Farmacêutica*. RJ, Guanabara Dois, 1982. pp. 515, 545.
64. Stastna J.; Dekee D.; Transport properties in polymers. Lancaster (USA), *Technomic Publishing*, 1995. Pp. 174-158.
65. Brugnerotto J.; Lizardi J.; Goycoolea F.M.; Argüelles – Monal W.; Desbrières J.; Rinando M.; Na infrared investigation in relation with chitin and chitosan characterization. *Polymer* **42**:3569-80, 2001.

b