# UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO INSTITUTO DE MACROMOLÉCULAS PROFESSORA ELOISA MANO – IMA PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA E TECNOLOGIA DE POLÍMEROS

ANA LUIZA DA FONSECA CARVALHO

## HIDROGÉIS À BASE DE POLI (ÁLCOOL VINÍLICO) CONTENDO FOSFATO DE ZIRCÔNIO COM POTENCIAL APLICAÇÃO NA LIBERAÇÃO CONTROLADA DE GLUCONATO DE ZINCO

Rio de Janeiro 2019

### ANA LUIZA DA FONSECA CARVALHO

## HIDROGÉIS À BASE DE POLI(ÁLCOOL VINÍLICO) CONTENDO FOSFATO DE ZIRCÔNIO COM POTENCIAL APLICAÇÃO NA LIBERAÇÃO CONTROLADA DE GLUCONATO DE ZINCO

Tese em Ciência e Tecnologia de Polímeros, submetida ao Instituto de Macromoléculas Professora Eloísa Mano da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de Doutor em Ciências, em Ciência e Tecnologia de Polímeros

Orientador: Prof. Luis Claudio Mendes Coorientadora: Daniela de França da Silva Freitas

Rio de Janeiro 2019

## CIP - Catalogação na Publicação

C257h	Carvalho, Ana Luiza da Fonseca HIDROGÉIS À BASE DE POLI(ÁLCOOL VINÍLICO) CONTENDO FOSFATO DE ZIRCÔNIO COM POTENCIAL APLICAÇÃO NA LIBERAÇÃO CONTROLADA DE GLUCONATO DE ZINCO / Ana Luiza da Fonseca Carvalho Rio de Janeiro, 2019. 148 f.
	Orientador: Luis Claudio Mendes. Coorientadora: Daniela de França da Silva Freitas. Tese (doutorado) - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Macromoléculas Professora Eloisa Mano, Programa de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia de Polímeros, 2019.
	1. Hidrogéis. 2. Poli (álcool vinílico). 3. Liberação. 4. Gluconato de zinco. I. Mendes, Luis Claudio, orient. II. Freitas, Daniela de França da Silva, coorient. III. Título.

Elaborado pelo Sistema de Geração Automática da UFRJ com os dados fornecidos pelo(a) autor(a), sob a responsabilidade de Miguel Romeu Amorim Neto - CRB-7/6283.

#### ANA LUIZA DA FONSECA CARVALHO

## HIDROGÉIS À BASE DE POLI(ÁLCOOL VINÍLICO) CONTENDO FOSFATO DE ZIRCÔNIO VISANDO A LIBERAÇÃO CONTROLADA DE GLUCONATO DE ZINCO

Tese em Ciência e Tecnologia de Polímeros, submetida ao Instituto de Macromoléculas Professora Eloísa Mano da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de Doutor em Ciência DSc, em Ciência e Tecnologia de Polímeros.

Aprovado em: 14/03/2019

#### BANÇA EXAMINADORA

Professor Luis Claudio Mendes, DSc- Orientador

Instituto de Macromoléculas Professora Eloisa Mano- IMA / UFRJ Orientador/Presidente da banca examinadora

Professor Emerson Oliveira da Silva, DSc Instituto de Macromoléculas Professora Eloisa Mano- IMA / UFRJ

Professora Luciana Macedo Brito, DSc

Professora Luciana Macedo Brito, DSc Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro- UFRRJ

Professor Mauro Carlos Lopes Souza, DSc Universidade Estadual da Zona Oeste- UEZO

Professor João Guilherme Siqueira Monteiro, DSc Universidade Federal Fluminense-UFF

#### AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus, minha força, meu suporte e fortaleza em todos os momentos. Este foi apenas mais um.

Agradeço com carinho aos meus amados pais, que me apoiam sempre em tudo o que eu faço.

Agradeço aos meus amigos, em especial aos amigos do J113, obrigada a cada um, por tornarem a minha rotina mais leve e feliz. De forma especial, agradeço à Elaine, que foi a minha amiga que mais participou desse trabalho, e a ela devo créditos por grande parte dos gráficos.

Não poderia deixar de agradecer às minhas amigas do LAPIN. Além de todo o suporte na execução das caracterizações da tese, sou grata por todo o carinho e pela amizade, por terem sido alivio em vários dias de estresse, e com quem seguiremos juntas na luta com os animais do Fundão.

Agradeço à banca pela disponibilidade em colaborar com o trabalho.

Agradeço em especial ao meu orientador querido, com quem aprendi muito durante essa trajetória...Sou grata a ele pela longa parceria, desde a Iniciação científica, Mestrado e, em grande parte, por este trabalho.

Sou muito grata a todos que de alguma forma colaboraram para a execução deste trabalho.

#### RESUMO

Dispositivos não convencionais de liberação de substâncias têm sido desenvolvidos, especialmente para área biomédica, e vem adquirindo grande interesse científicotecnológico. Considerando a importância, versatilidade e aplicabilidade dos polímeros em alguns setores da atividade humana, muitos estudos têm sido realizados visando aprimorar a eficiência, a segurança e o custo-benefício de tais sistemas, em cujas formulações incluem diversos materiais poliméricos. Compósitos e hidrogéis contendo princípios ativos são potenciais materiais e visam assegurar a liberação controlada de ativos de maneira eficiente, segura e protetiva. O poli(álcool vinílico) (PVA) é um polímero bem estabelecido para liberação controlada, devido a sua alta capacidade de intumescimento, biocompatibilidade e baixo custo relativo. Foram desenvolvidos filmes compósitos e hidrogéis baseados em PVA e fosfato de zircônio (ZrP) visando avaliar os sistemas como dispositivos veiculadores de contraceptivo veterinário-gluconato de zinco(ZnG). Os sistemas foram avaliados por técnicas convencionais de caracterização. Em compósitos PVA/ZrP, as cargas foram intercaladas por oligoeteramina, resultando em compósitos PVA/mZrP do tipo intercalado e esfoliado. A inserção de oligoeteramina na carga foi bem sucedida, aumentando o espaçamento interlamelar e aprimorando a capacidade de imobilização do ZnG. Foram avaliadas a estabilidade, estrutura e o intumescimento da rede polimérica dos hidrogéis preparados a fim de estudar potencial capacidade de veiculação do princípio ativo. O grau de ligações cruzadas formadas e sua capacidade de intumescimento variaram de acordo com o tipo de reticulação (química e física). O hidrogel físico de PVA e de PVA/ZrP promoveram liberação progressiva e prolongada do ZnG em um período de 45 dias.

Palavras-chave: polímeros. liberação. poli(álcool vinílico). fosfato de zircônio. gluconato de zinco

#### ABSTRACT

Non-conventional delivery systems have been developed specially for biomedicine area, and has been gotten scientific-technological interest. Concerning the importance, versatility and applicability of the polymers in several sectors of the human activity, lot of studies have been performed in order to improve the effectiveness, safety and cost benefit of these kind of systems, in which formulations are included several polymeric materials. Composites and hydrogels containing active ingredients are potential materials and aim to ensure the controlled release of that in an efficient, safe and protective manner. Composite films and hydrogels based on polyvinyl alcohol (PVA) and zirconium phosphate (ZrP) were developed to evaluate the systems as veterinary contraceptive (zinc gluconate-ZnG) delivery devices. They were evaluated by conventional characterization techniques. In PVA / composites, filler were intercalated with oligoetheramine, resulting in ZrP intercalated and exfoliated type PVA / mZrP composites. The insertion of oligoetheramine into the filler was successful, increasing the interlamellar spacing and enhancing the immobilization capacity of ZnG. The stability, structure and swelling of the polymer network of the prepared hydrogels were evaluated in order to study the potential delivery capacity of ZnG. The degree of crosslinking formed and its swelling capacity varied according to the type of crosslinking (chemical and physical one). The physical hydrogel of PVA and PVA / ZrP promoted progressive and prolonged ZnG release within 45 days.

Keywords: polymers. Release. polyvinyl alcohol. zirconium phosphate. zinc gluconate

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
2	OBJETIVOS	12
2.1	OBJETIVO GERAL	12
2.2	OBJETIVOS ESPECIFICOS	13
3	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	14
<b>3</b> .1	SISTEMAS POLIMÉRICOS DE LIBERAÇÃO MODIFICADA DE FÁRMACOS	14
3.1.1	Polímeros em formulações para liberação controlada de fármacos	16
3.1.1.1	Poli(álcool vinílico) (PVA)	19
3.1.2	Géis e Hidrogéis	21
3.1.2.1	Hidrogéis de PVA	27
3.1.3	Nanocompósitos e Hidrogéis nanocompósitos	43
3.2	COMPÓSITOS E HIDROGÉIS DE USO VETERINÁRIO	51
3.3	CARGAS LAMELARES INTERCALADAS	54
3.3.1	Fosfato de zircônio (ZrP)	54
3.3.2	Agentes intercalantes de cargas lamelares	57
3.4	CONTRACEPÇÃO E ESTERILIZAÇÃO QUÍMICA	64
3.4.1	Gluconato de zinco (ZnG)	66
4	METODOLOGIA	67
4.1	MATERIAIS	67
4.2	EQUIPAMENTOS	68
4.3	PREPARAÇÃO E MODIFICAÇÃO DA CARGA	68
4.3.1	Síntese do Fosfato de Zircônio	68
4.3.2	Modificação do Fosfato de Zircônio por oligoeteramina	68
4.4	INCORPORAÇÃO DO PRINCÍPIO ATIVO À CARGA	69
4.5	PREPARAÇÃO DOS COMPÓSITOS	69
4.5.1	Incorporação da carga modificada ao Poli(álcool vinílico)	69
4.6	OBTENÇÃO DOS HIDROGÉIS	69
4.6.1	Obtenção dos hidrogéis por reticulação química	69

4.6.2	Obtenção dos hidrogéis por reticulação física70
4.6.3	Incorporação do fármaco nos hidrogéis71
4.7	CARACTERIZAÇÃO DAS CARGAS E DOS COMPÓSITOS72
4.7.1	Termogravimetria/Termogravimetria derivativa (TG/DTG)72
4.7.2	Calorimetria de varredura diferencial (DSC)73
4.7.3	Espectroscopia de absorção no Infravermelho (FTIR)73
4.7.4	Difratomeria de raios-X a altos ângulos (XRD)73
4.7.5	Microscopia eletrônica de varredura (SEM)74
4.7.6	Ressonância magnética nuclear de baixo campo (1HLFNMR)74
4.8	CARACTERIZAÇÃO DOS HIDROGÉIS74
4.8.1	Aspectos visuais dos filmes de PVA e hidrogéis de PVA reticulados75
4.8.2	Determinação do grau de intumescimento dos hidrogéis75
4.8.3	Espectroscopia de absorção no Infravermelho (FTIR)75
4.8.4	Difratometria de raios-X a altos ângulos (XRD)75
4.9	ENSAIOS DE LIBERAÇÃO76
4.10	CONSTRUÇÃO DA CURVA DE CALIBRAÇÃO DE GLUCONATO DE ZINCO76
4.11	DETERMINAÇÃO QUANTITATIVA DA LIBERAÇÃO DE GLUCONATO DE ZINCO
POR E	SPECTROSCOPIA NA REGIÃO DO UV-VISIVEL
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO78
5.1	CARACTERIZAÇÃO DAS CARGAS78
5.1.1	Análise termogravimétrica (TG/DTG)78
5.1.2	Calorimetria de varredura diferencial (DSC)81
5.1.3	Difratometria de raios-X a altos ângulos (XRD)83
5.1.4	Espectroscopia de absorção no Infravermelho (FTIR)
5.1.5	Microscopia eletrônica de varredura (SEM)94
5.1.6	Ressonância magnética nuclear de baixo campo (1HLFNMR)97
5.2	CARACTERIZAÇÃO DOS COMPÓSITOS
5. <b>2.1</b>	Difratometria de raios-X a altos ângulos (XRD)99
5.2.2	Espectroscopia de absorção no Infravermelho (FTIR)102
5.2.3	Calorimetria de varredura diferencial (DSC)105
5.2.4	Análise termogravimétrica (TG/DTG)107
5.3	CARACTERIZAÇÃO DOS HIDROGÉIS113

5.3.1	Aspectos visuais dos filmes de PVA e hidrogéis de PVA reticulados	113
5.3.2	Espectroscopia de absorção no Infravermelho (FTIR)	114
5.3.4	Difratometria de raios-X a altos ângulos (XRD)	116
5.3.5	Determinação do grau de intumescimento dos hidrogéis	117
5.4	DETERMINAÇÃO QUANTITATIVA DA LIBERAÇÃO DE GLUCONATO DE ZINCO	125
6	CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS	126
7	SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS	126
	REFERÊNCIAS	129
	APÊNDICE A- PRODUÇÃO CIENTÍFICA DO DOUTORADO	138

#### 1 INTRODUÇÃO

Os polímeros têm sido amplamente utilizados como excipientes e adjuvantes em formulações na indústria biomédica e farmacêutica (Figura 1) e vêm desempenhando papel fundamental e grandes avanços como matrizes poliméricas biocompatíveis, biodegradáveis e termossensíveis, capazes de realizar liberação controlada de medicamentos (TARCHA, 2000; VILLANOVA *et al.*, 2010).

Um sistema polimérico de liberação controlada remete à possibilidade de melhor disponibilização de um princípio ativo ao respectivo alvo. Este sistema visa aprimorar a efetividade terapêutica dos medicamentos, manifestada por um aumento da ação comparada aos efeitos adversos, pela redução da toxicidade ou da frequência de administração requerida para determinado tratamento (UHRICH, 1999). Dentre as vantagens associadas à utilização de polímeros nesse sistema em aplicações biomédicas estão a biodegradabilidade; a biocompatibilidade; a redução da toxicidade - pois o fármaco é mantido em níveis terapeuticamente desejáveis no plasma - e a aplicação de quantidades menores, utilizando uma única dose, regulada pelo próprio organismo (BAKKER-WOUDENBERG, 2002).

A aplicação deste sistema na área biomédica é promissora, através da liberação da molécula de fármaco por períodos de tempo pré-programados ou pelo atraso da dissolução das moléculas do fármaco - inibição da difusão ou pelo controle do fluxo da solução de fármaco. No primeiro caso, o polímero forma um revestimento que se dissolve a um ritmo mais lento que a dissolução do fármaco. No segundo caso, a liberação é controlada por difusão, utilizando-se uma matriz polimérica que é insolúvel - apresenta ligações cruzadas - caracterizada como hidrogel. A molécula do fármaco deve percorrer um caminho para ser liberada da matriz. No último caso, controla-se a saída do fluxo da solução do fármaco por gradientes de potencial osmótico, através de barreiras poliméricas semipermeáveis (UHRICH, 1999).

Em algumas formas farmacêuticas - gel e hidrogel como nanocompósito polimérico, o polímero vem sendo extensivamente estudado visando aplicações terapêuticas como excipiente e adjuvantes na indústria de fármacos, área em que os sistemas de liberação controlada detém atualmente maior referência (MOURA, 2005; VILLANOVA, 2010; COELHO, 2012 e BRITO, 2013). A escolha adequada do polímero na formulação pode permitir flexibilidade nas fases de intumescimento, erosão e liberação diferenciada de ativos (VILLANOVA *et al.*, 2010; COELHO,2012).

Muitos autores têm relatado progresso tanto na síntese quanto nas aplicações de hidrogéis, que consistem em um arcabouço de rede polimérica tridimensional formado por ligações cruzadas e capazes de absorver água e permanecerem insolúveis. Segundo MOURA (2005), o hidrogel apresenta certas qualidades que o torna muito interessante para aplicações em sistema de liberação modificada. A atoxicidade, capacidade de intumescer em água e fluídos biológicos, propriedade elastomérica, alta permeabilidade, facilidade de obtenção em diferentes formas, possibilidade de incorporação e liberação modificada de fármacos de diferentes polaridades são algumas das qualificações do hidrogel.

A pesquisa bibliográfica para a confecção deste documento revelou que a aplicabilidade de hidrogel polimérico em formulação de liberação modificada em medicina veterinária é ainda restrita ou menos expressiva quando comparado à humana, oferecendo oportunidades de exploração do tema.

A proposta do trabalho apresenta uma questão de utilidade e interesse à saúde pública, visando nova estratégia experimental para controle populacional de cães e gatos não domiciliados, pela inibição da capacidade reprodutiva via esterilização química. Campanhas de esterilização e de castração cirúrgica estão entre as principais estratégias para o combate à superpopulação de cães e gatos abandonados, o abandono e suas decorrências (transmissão de zoonoses e sofrimento dos animais). Infelizmente, o problema ainda está longe de uma solução definitiva apesar dos esforços de centenas de Prefeituras, ONGs e veterinários.

As cirurgias castrativas tradicionais têm custo elevado, são invasivas e podem trazem certos inconvenientes relacionados à recuperação do animal após a operação. A contracepção química ou medicamentosa, por sua vez, elimina os riscos de complicações do pós-operatório, os efeitos colaterais associados às terapias hormonais contraceptivas além de ser um método não-invasivo e possuir baixo custo (custo 90% menor em relação à castração) (SOERENSEN *et al.*,2007). Diversas pesquisas desenvolvidas atestam o uso de esterilizante à base de gluconato de zinco como um método bastante seguro e eficaz no controle contraceptivo de cães (FAHIM *et al.*, 1993; OLIVEIRA *et al.*, 2007; SOTO *et al.*, 2009;; SOTO e *et al.*, 2009, NEVES, 2009, SANTIAGO, 2009 e BITTENCOURT,2009).

A presente tese tem o propósito de desenvolver um hidrogel à base de poli(álcool vinílico) contendo fosfato de zircônio lamelar visando a liberação controlada de um contraceptivo químico veterinário permanente para o manejo reprodutivo e controle populacional de animais, especialmente cães e gatos.

#### 2 OBJETIVOS

A pesquisa envolve o objetivo geral e os secundários.

#### 2.1 OBJETIVO GERAL

O estudo tem como objetivo principal o desenvolvimento de nanohidrogel polimérico à base de poli(álcool vinílico) contendo fosfato de zircônio lamelar (ZrP) modificado por oligoeteramina (mZrP), visando a liberação progressiva e controlada de um fármaco esterilizante, gluconato de zinco, para uso veterinário com fins de manejo reprodutivo e controle populacional de animais, especialmente em cães e gatos. O uso do nanohidrogel seria uma forma de mitigar o problema de superpopulação de animais abandonados.

#### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Na preparação do nanohidrogel estão incluídas várias etapas que precisam ser seguidas para a obtenção do nanocompósito polimérico:

 Proceder a síntese da carga de fosfato de zircônio lamelar (ZrP) e a modificação (intercalação) utilizando uma oligoeteramina (jeffamina)

 Proceder a incorporação do gluconato de zinco (esterilizante) à carga modificada, e sua posterior avaliação.

- Proceder a preparação do nanocompósito polimérico (nanohidrogel) através da incorporação da carga ZrP-oligoeteramina e do esterilizante à matriz polimérica de poli(álcool vinílico) (PVA).

- Proceder a promoção de ligação cruzada da película de PVA através de adição de agente reticulante - borato de sódio (bórax) - objetivando a formação de gel.

 Proceder a caracterização das cargas, dos compósitos e dos nanohidrogéis, antes e após a inserção do esterilizante, utilizando as técnicas de espectroscopia na região do infravermelho (FTIR), termogravimetria e termogravimetria derivativa (TG/ DTG), calorimetria de varredura diferencial (DSC), difratometria de raios-X a altos ângulo (WAXD), microscopia eletrônica de varredura (SEM), ressonância magnética nuclear de baixo campo (LFNMR).

- Proceder a avaliação da taxa de liberação do esterilizante em função do grau de imobilização da matriz polimérica.

#### **3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Nesta seção foi reportada a revisão de trabalhos da literatura relacionada à concepção, preparação e caracterização de hidrogel nanocompósito visando a formulação de sistema de liberação modificada de fármaco em aplicações biomédicas e em especial para contracepção veterinária.

#### 3.1 SISTEMAS POLIMÉRICOS DE LIBERAÇÃO MODIFICADA DE FÁRMACOS

Em um sistema de liberação modificada há melhor disponibilização do princípio ativo, por controle temporal e distributivo, aumento da eficácia terapêutica com liberação progressiva e modificada, maior eficiência com minimização da quantidade, diminuição da toxicidade pelo menor número de doses. Existe também a possibilidade de direcionamento a alvo específico, sem retenção significativa do fármaco UHRICH (1999). Em um sistema de liberação convencional, a liberação é imediata sendo a concentração plasmática do fármaco diretamente proporcional à dose administrada. Em tal sistema, há dificuldade de manutenção da dose terapêutica mínima no organismo por período de tempo prolongado. Devido a mecanismos metabólicos e funcionais há necessidade de múltipla administração para que o efeito terapêutico seja atingido possibilitando assim efeitos colaterais adversos por conta dos picos de concentração que podem superar o limite aceitável (KIM *et al*, .2009).

A relevância do desenvolvimento de um sistema de liberação controlada de fármaco é superar as limitações que acompanham o método convencional de disponibilização de princípio ativo, particularmente em medicamentos. Tem por finalidade manter constante a concentração de determinada substância na corrente sanguínea, de forma a aumentar a eficácia terapêutica, evitando superdosagem. Na Figura 1 é mostrada de forma esquemática a variação da liberação de fármaco *versus* tempo (liberação convencional e liberação modificada) (PEPPAS *et al.*,2000). Neste contexto, a liberação controlada de princípio ativo poderia garantir eficácia da ação terapêutica, em uma dosagem eficiente do bioativo, e em concentração ideal, em período de tempo pré-estabelecido.



Figura 1. Diagrama de liberação convencional versus liberação modificada

Fonte: PEPPAS et al., 2000

Dentre as diversas áreas de aplicação de sistemas de liberação modificada de fármacos, destacam-se as na área biomédica e farmacêutica: administração de fármacos (DEY et al., 2008; LEMBO e CAVALLI, 2010; KADAJJI e BETAGERI,2011; LANZILLOTTI, 2012; FERRONY et al., 2012; MELO et al., 2012), vacinas com imunogenicidade prolongada (PIMENTEL et al., 2007), suplementação nutricional (FAVARO-TRINDADE e SAMANTHA, 2008), reposição hormonal е em contracepção. Há estudados em medicina veterinária, envolvendo terapias de eficácia aprimoradas (ROGERO et al., 2003; VALGAS, 2005; ANDRADE, 2013), em manejo reprodutivo e hormonioterapia (PIMENTEL, 2010; MOREIRA, 2013; LEITE, 2014). Há ainda trabalhos envolvendo à agricultura (processo de fertilização) (AOUADA et al., 2008; ANTONIETTI, 2015). O grande interesse e ampla aplicabilidade alavanca a produção bibliográfica sobre tais sistemas, como consta na Figura 2.



Figura 2. Levantamento da produção bibliográfica sobre sistemas de liberação controlada nos últimos anos

Fonte: science direct

Ainda há limitações quanto à implementação devido a altos elevados devido à complexidade estrutural, a dificuldade de correlacionar o meio de desenvolvimento e a simulação em laboratório - *in vitro* – visando a aplicação em organismos vivos.

#### 3.1.1 Polímeros em formulações para liberação modificada de fármacos

A disposição de princípios ativos por intermédio de sistemas poliméricos protetivos é fundamentada no tempo de circulação na corrente sanguínea, mantendo a quantidade terapêutica mínima e evitando atingir o tóxico ao organismo. Na Figura 3 estão representadas esquematicamente os mecanismos de difusão, dissolução, biodegradação, intumescimento (ou inchamento) que podem estar presentes em um processo de liberação modificada de fármaco (MAN, 2007; PIMENTEL, 2010; WEN e PARK, 2010; SIEGEL e RATHBONE, 2012).





Fonte: MAN, 2007

Na Figura 4 estão descritos esquematicamente os possíveis mecanismos de liberação controlada - dissolução retardada, difusão controlada e controle de fluxo de solução – propostos por UHRICH, 1999. Na dissolução controlada, a película polimérica protetiva forma um revestimento que retarda a dissolução do fármaco – estrutura encapsulada e miolo/casca (*core/shell*). Na difusão controlada, uma película polimérica, com certo grau de ligações cruzadas, sofre intumescimento, criando vacâncias que facilitam a difusão do fármaco para o meio externo, como ocorre em um hidrogel. Por último, no controle de fluxo de solução, a película polimérica atua como uma membrana semipermeável. O líquido corpóreo penetra no dispositivo de liberação, dissolve o fármaco e por gradiente de potencial osmótico, o princípio ativo é liberado com taxa controlada para o meio externo.

WANG e VON RECUM (2011) e ALVAREZ-LORENZO e CONCHEIRO (2008) reportaram que há sistemas de liberação controlada condicionados à regulação por pH (VALGAS,2005; ZHAO e LI, 2008), por temperatura (NAKAYAMA e OKAMO, 2006) ou pela presença de biomoléculas (PEIXOTO, 2013), considerados sistemas inteligentes por serem baseados em determinado estímulo responsivo e ativado por variação de determinada variável.





Fonte: UHRICH, 1999

Polímeros biodegradáveis, polímeros naturais, polímeros naturais modificados e/ou polímeros sintéticos têm sido utilizados como matrizes poliméricas para liberação controlada de princípios ativos, considerando sua natureza e a especificidade protetiva no dispositivo. Há uma série de polímeros biodegradáveis que têm sido utilizados em dispositivos de liberação controlada: quitosana, goma-guar, xantana, dextrana, poli(ε-caprolactama), poli(metacrilato de 2-hidroxi etila), poli(N-vinil pirrolidona), poli(metacrilato de metila), poli(álcool vinilico), poli(ácido acrílico), poli(acrilamida), poli(etileno-co-acetato de vinila), poli(glicol etilênico) e poli(ácido metacrílico). Dentre os polímeros sintéticos biodegradáveis é possível citar

poli(lactídeo) – PLA -, poli(glicosídeo) – PGA -, poli(lactato-co-glicolato) – PLGA -, poli(anidridos) e poli(ortoésteres) (UHRICH,1999; KADAJJI e BETAGERI, 2011; VILLANOVA *et al.*,2010; MAHAPATRO e SINGH, 2011; LEITE, 2014).

Neste contexto, o poli(álcool vinílico) (PVA ou PVAI) apresenta inúmeras vantagens no que concerne à biocompatibilidade, biodegradabilidade e solubilidade em água, muito convenientes para aplicação biomédica. Tendo a aprovação do *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos e inscrito nas Farmacopéias do Brasil, EUA, Japão e Europa, têm sido utilizados em formas farmacêuticas para aplicações médicas variadas, suplementos alimentares, como sistemas transdérmicos, hidrogéis e em formulações de comprimidos de liberação imediata e liberação controlada (KELLY *et al.*, 2003).

#### 3.1.1.1 Poli(álcool vinílico) (PVA)

O poli(álcool vinílico) (PVA) é um polímero sintético produzido a partir da hidrólise do poli(acetato de vinila) (PVAc) (Figura 5). O monômero, álcool vinílico, não existe em uma forma estável rearranjando para o seu tautômero, acetaldeído. Portanto, o PVA é produzido pela polimerização do acetato vinílico para acetato polivinílico (PVAc), seguido pela hidrólise do PVAc para PVA conforme equação 3.1. A reação de hidrólise não é completa, resultando em polímero com grau de hidrólise dependendo da extensão da reação. Na essência, PVA é sempre um copolímero de PVA e PVAc (PEPPAS, 2000).



Figura 5. Síntese do poli(álcool vinílico) (PVA)

#### Fonte: SADAHIRA, 2007

O PVA é um polímero semicristalino, altamente hidrofílico, biocompatível e bioabsorvível (PEREIRA,2010; FELICIANO, 2011; COELHO, 2012). Devido as suas excelentes propriedades, ele é utilizado em diversas aplicações industriais, o que levou a uma variedade de produtos comerciais. Esses são classificados quanto ao grau de hidrólise (parcialmente produtos hidrolisados e completamente hidrolisados) e quanto ao grau de polimerização (baixa, média e alta viscosidade). O PVA comercial é uma mistura de estruturas estereoquímicas diferentes (isotático, sindiotático e atático). Sua estereoquímica e propriedades físico-químicas são altamente dependentes dos métodos de preparação. (WANG, et al., 2004).

A presença de grupamentos hidroxila na estrutura química permite a formação de ligação de hidrogênio entre as cadeias do polímero e com agentes reticulantes favorecendo o controle do intumescimento e da termoresistividade da película polimérica em hidrogel (OREFICE *et al.*,2006; COELHO,2012) e liofílicos (afins a líquidos) ( ATTWOOD, 2005). Sendo material macio, biocompatível, com alta capacidade de absorção de fluidos, intumescendo em água e em fluidos biológicos, tem sido convenientemente aplicado em sistemas micro e nanoestruturados - gel, hidrogel, membrana e filme - como carreador de fármacos (SADAHIRA,2007; RODRI-GUES,2012; COELHO,2012), em curativo destinado ao tratamento de úlcera e ferimento (COSTA, 2012; OLIVEIRA,2013), (OLIVEIRA,2008),lentes de contato e substituto de cartilagens (HASSAN e PEPPAS,2000), em biossensores (EVANGELISTA *et al.,* 2010), e em engenharia de tecidos, sendo capazes de simular tecidos orgânicos (HASSAN e PEPPAS,2000; COSTA JUNIOR,2008).

O hidrogel de PVA vem sendo reconhecido como material substituto da cartilagem articular artificial, devido à: hidrofilicidade, estrutura microporosa, elasticidade, propriedades mecânicas de absorção de fluido corpóreo, propriedades próximas àquelas da cartilagem articular natural. Essas propriedades são mais próximas ao tecido da cartilagem do corpo humano do que aquelas de outros materiais artificiais (DE - KUN ZHANG, 2009). Hidrogéis de PVA são utilizados para lentes de contato, revestimento para o coração artificial e na liberação controlada de fármacos. Outras aplicações potenciais desse hidrogel consistem em substituição de tecidos moles, cateteres, pele artificial e membranas de hemodiálise (HASSAN e PEPPAS, 2000). O preparo do hidrogel de PVA pela técnica de criogelificação ("freezing and thawing ") demonstra bastante potencial para aplicações biomédicas e de liberação controlada, pelo fato de certas propriedades obterem melhores resultados através desse método do que aquelas obtidas pela reticulação química. É válido ressaltar as propriedades mecânicas e de intumescimento decorrentes da reticulação física, bem como ausência de toxidade (HASSAN, 2000).

A literatura reúne ampla gama de estudos de desenvolvimento e investigação de sistemas moduladores de liberação de fármacos que envolvem PVA em sua formulação, na busca de novas formas de administração que proporcionem maior eficácia terapêutica, e também como alternativa a tratamentos tradicionais.

FERREIRA (2012) desenvolveu nanopartículas de PVA para imobilização e liberação controlada de isoniazida, fármaco usado no tratamento de tuberculose, buscando a obtenção de alternativas ao tratamento usual, que requer grande quantidade de medicamentos e longa duração. OLIVEIRA (2013) propôs um novo sistema compósito a base de PVA/argila como meio encapsulante visando a liberação controlada de fármaco na superfície cutânea de tecidos lesionados por leishmaniose, em alternativa ao tratamento injetável. Este estudo é bastante similar ao de COELHO (2012) que relata o uso de hidrogel de PVA para liberação tópica.

Estudos na área de medicina veterinária tem mostrado o desenvolvimento de sistema - filme, membrana e hidrogel - para liberação prolongada de fármacos e hormônios (NARVAES *et al.*, 2010; ANDRADE,2013), antibióticos (PEPPAS, 1986; MORETTO *et al.*,2004), (WALTERO,2009) (KIM *et al., 2008*; HWANG *et al.*,2010) tendo PVA como base polimérica.

Com base em PVA, ANDRADE (2013) preparou um dispositivo para uso veterinário visando a liberação controlada de inseticida no combate a pulgas. Visando manejo produtivo de animais de grande porte, WALTERO (2009), investigou dispositivo com potencial uso na liberação controlada de princípio ativo aplicável em terapias hormonais.

#### 3.1.2 Géis e hidrogéis

A forma farmacêutica gel, de acordo com ATTWOOD (2005), é formada basicamente, e em sua maior parte, pela dispersão de um líquido num sólido, em um processo denominado geleificação. Assim, estas dispersões semi-sólidas formam sistemas onde partículas do sólido estão conectadas entre si, formando uma rede entrelaçada que lhe confere rigidez estrutural.

Géis e hidrogéis vêm sendo muito estudados e usados em formas farmacêuticas para aplicações terapêuticas diversas, pois sua rede estrutural formada por uma cadeia reticulada de polímeros permite a absorção de grande quantidade de fluídos (água ou fluído biológico), sem comprometer sua estrutura e características físico-químicas (PEPPAS, 1986; GUPTA *et al.*, 2002), e para sistemas de liberação controlada, em função da expansão volumétrica provocada pelo meio de dissolução ou por estímulo responsivo apropriado (VILLANOVA *et al.*, 2010).

Recentemente, tem ocorrido um grande desenvolvimento no que refere à síntese e nas aplicações dos hidrogéis. Estruturam-se como redes de cadeias poliméricas, interligadas através de ligações cruzadas (Figura 6), constituídas de polímeros hidrofílicos ou parcialmente hidrofílicos, que apresentam grande capacidade de retenção de água, mantendo a sua forma estrutural (PEPPAS, 1986). Esta insolubilidade e estabilidade se devem à existência de rede polimérica tridimensional bem definida formada por ligações guímicas ou por forças de coesão como interações iónicas, forças de van der Waals ou pontes de hidrogênio (PEREIRA,2010). Segundo MOURA (2005), um hidrogel apresenta algumas vantagens que o torna muito interessante para aplicações em sistemas de liberação controlada tais como atoxicidade; capacidade de intumescer em água e fluídos biológicos - semelhança a alguns tecidos vivos; consistência elastomérica - minimiza o atrito entre os tecidos e o hidrogel; alta permeabilidade - permite o fluxo de fluídos corpóreos pelo hidrogel devido à alta porosidade; facilidade de obtenção em diferentes formas; capacidade de incorporação e liberação controlada de fármacos de diferentes polaridades, e estabilidade mecânica, tornando-os excelentes candidatos a biomateriais. Um comparativo entre vantagens e desvantagens associados ao uso de hidrogéis estão listadas no quadro 1.



Figura 6. Representação esquemática da estrutura de um hidrogel

Fonte: MELO et al.,2012

O uso de hidrogéis como biomateriais tem sido extensivamente investigado. Destacam-se os hidrogéis de estímulo responsivo, ou sensíveis a estímulos, visando interesse em novos materiais para aplicações biomédicas. Esses sistemas de géis são capazes de alterar suas propriedades quando submetidos a estímulos externos, tais como temperatura, pH, força iônica, luz, campo elétrico ou alterações na concentração de uma determinada substância (GUPTA et.al., 2002; OLIVEIRA, 2013), conforme mostrado na Figura 7; e também promovidas naturalmente pelo meio fisiológico, conduzindo a alterações na estrutura da rede polimérica sem qualquer intervenção externa. Uma característica importante destes materiais está no fato de que estas alterações macroscópicas são reversíveis, de modo que quando um polímero sofre um estímulo físico ocorrem interações moleculares provocam mudanças rápidas e reversíveis na sua microestrutura. (KUMAR, 2001).

Estes materiais têm sido propostos como biomateriais "inteligentes" utilizados na fabricação de músculos artificiais para engenharia de tecidos, lentes de contato, dispositivos para liberação controlada de fármacos além de aplicações em odontologia, implantes e oftalmologia (PEPPAS *et al.,* 2000). Como sistemas de liberação controlada podem ser utilizados para uma série de agentes bioativos, tais como contraceptivos, materiais oftálmicos, antibióticos, fármacos antiarrítmicos e anticâncer, anticoagulantes, enzimas e anticorpos (RANADE, *et al.,* 2003).



Fonte: GUPTA et al., 2002

#### Quadro 1- vantagens e desvantagens associados ao uso de hidrogéis como biomateriais para liberação controlada de ativos

VANTAGENS	DESVANTAGENS
O nível da droga no plasma é continuamente mantido em uma faixa terapêutica adequada.	Toxicidade ou falta de biocompatibilidade do material polimérico utilizado.
Efeitos colaterais prejudiciais podem ser reduzidos e/ou eliminados.	Produção de subprodutos prejudiciais provenientes do polímero biodegradável.
Proteção dos fármacos com tempo de meia vida curta quanto à degradação.	Operações cirúrgicas para implantação em um local apropriado.
Maior comodidade para o paciente quanto à administração da droga.	Dor causada pela presença do implante.
Maior aderência do paciente ao tratamento.	Custo elevado de desenvolvimento do produto.
Maior seletividade do fármaco no local de ação.	Dificuldade na interrupção do tratamento em caso de intoxicação grave ou intolerância.

Fonte: LANGER e PEPPAS, 1981

Os hidrogéis são primariamente classificados em dois tipos: *químicos* e *físi-cos* (Figura 8), distinguindo-se basicamente pela natureza da interação que ocorre entre as cadeias poliméricas, resultando em uma estrutura tridimensional estável do hidrogel, por meio de reticulados poliméricos (ORÉFICE *et al.*,2006; SADAHIRA, 2007).

Hidrogéis químicos são definidos como aqueles cujos pontos de conectividade estão baseados em ligações químicas covalentes (ligações primárias fortes) que podem ser geradas pela reação direta com agentes de reticulação para formação de uma rede (PEREIRA, 2010). A reticulação gerando redes poliméricas híbridas, pela reação entre sítios reativos específicos presentes nas unidades estruturais do polímero e alguns reagentes reticulantes. Os reticulantes são substâncias que apresentam baixa massa molar e grupos funcionais reativos capazes de permitir a formação de ligações inter ou intracadeias poliméricas. GONSALVES e ARAÚJO (2011). No entanto, ainda segundo PEREIRA (2010), o uso de agentes reticulantes envolve limitações para o uso em biomédica e ciências farmacêuticas, concernentes a eventual formação de compostos tóxicos durante o processo.

Já os hidrogéis de natureza física possuem as redes mantidas por emaranhados moleculares ou forças secundárias, incluindo ligações de hidrogênio, interações hidrofóbicas, domínios cristalinos, capazes de ancorar as cadeiais da parte amorfa e servir como pontos de reticulação (HOFFMAN, 2002). Neste método, um estímulo externo, como radiação ionizante, promoverá a formações de ligações secundárias e consequente formação de complexos macromoleculares, podendo haver a formação de redes poliméricas tridimensionais, conforme SOTO e OLIVA (2012). Outro exemplo é o processo denominado freezing-thawing, que consiste em submeter o polímero a ciclos de congelamento/descongelamento sucessivos, formando criogéis. Este método elimina totalmente a existência de radicais livres e produz hidrogéis com elevada resistência mecânica e boa elasticidade. (PEREIRA, 2010)

Figura 8. (a) Hidrogel físico e (b) hidrogel químico

Hidrogel físico

(a)

Hidrogel químico

(b)

Fonte: HOFFMAN, 2002

Pelo fato de ligações covalentes, dentro do contexto da aplicação de hidrogéis, não serem susceptíveis a alterações físico-químicas, tais como temperatura, pH, força iônica, pressão, etc., a estabilidade estrutural do hidrogel é assegurada, o que confere ao hidrogel químico a classificação secundária de *hidrogel permanente*. Por outro lado, as interações presentes nos hidrogéis físicos são altamente dependentes das variáveis externas listadas acima, entre outras, o que permite defini-los como *hidrogéis reversíveis* (HOFFMAN, 2002)

Sistemas de liberação sitio-dirigidos, ou vetorizados, são aqueles em que se projeta a disponibilização do princípio ativo de forma direcionada a um local específico onde aquele deverá atuar. MURPHY e colaboradores (2011) estudaram um dispositivo de liberação sítio-dirigida, a partir de nanogel com camada lipídica contendo docetaxel para tratamento de tumor. Segundo os autores, o dispositivo demonstrou capacidade de inibição efetiva da viabilidade e crescimento das células tumorosas. Na Figura 9 é apresentado o resultado da viabilidade celular para o docetaxel e outros fármacos e para o docetaxel, isoladamente. Este fármaco incorporado ao dispositivo nanogel com liberação sítio-dirigida (RGD-Doc-NG) demonstrou maior eficácia quando comparado à ação do nanogel não vetorizado (RAD-Doc- NG) e do docetaxel livre, potencializando a inibição da viabilidade celular dos tumores. Como esperado, o nanogel placebo, também testado, (RGD-vazio-NG) não apresentou nenhum efeito. Os autores afirmaram que o dispositivo nanogel de liberação sítio dirigida é efetivo e produz atividade anti-tumoral aprimorada.







Os autores também mostraram o potencial do sistema nanogel na inibição do crescimento de tumor, tendo demonstrado bons resultados, em relação a ação do fármaco incorporado ao nanogel vetorizado (RGD-Doc-NG) e não vetorizado (RAD-Doc-NG), além da ação do quimioterápico paclitaxel (Abx) (Figura 10-(a)). O dispositivo RAD-Doc-NG apresentou inibição celular intermediária. Na Figura 10-(b)

é demonstrado o acúmulo do nanogel (verde) no tumor vascularizado (vermelho), confirmando o potencial superior do dispositivo vetorizado na liberação controlada, e evidenciado na disponibilização do fármaco nas células cancerígenas (MURPHY *et al.,* 2011).



#### 3.1.2.1 Hidrogéis de PVA

Na preparação de hidrogéis a base de Poli(álcool vinílico), diversos agentes de reticulação tem sido estudados e bem sucedidos, como mostrado na Tabela 1.

Agente/processo reticulante	Referências
Borato de sódio (bórax)	LEITE, 1996; MARTINS, 2006 EVANGELISTA <i>et al</i> .2010; PRAGANA,2013
Alginato de sódio	FERNANDES, 2013
Glutaraldeido	COELHO,2012; SADAHIRA,2007 MANSUR,2008; COSTA JUNIOR,2008
Ácido cítrico	PEREIRA, 1997; SADAHIRA,2007
Ácido adípico	PEREIRA,1997
Radiação	OLIVEIRA, 2013
Congelamento/descongelamento (Criogelificação)	GUPTA et.al. 2002; PARANHOS, 2007; PEREIRA,2010; RODRIGUES,2012
Epocloridina	COSTA JUNIOR,2008

Tabela 1- Agentes reticulantes aplicados em hidrogéis de PVA

As propriedades dos hidrogéis dependem principalmente da densidade de ligações cruzadas, influenciada pelo tipo de reticulação. A capacidade de intumescimento - processo de elongação/expansão das cadeias poliméricas decorrentes da entrada de água na rede estrutural - está intimamente relacionada com a aplicação em liberação de fármacos. A força osmótica que promove a entrada de água no sistema é contrabalanceada pela força das cadeias poliméricas que resistem à expansão (Figura 11) (COSTA,1996). Quanto maior a reticulação, maior a força de resistência que as cadeias deverão ter para se alongarem. Consequenternente, sistemas altamente reticulados demonstram baixos graus de intumescimento.

Figura 11. Alterações na estrutura da rede polimérica desencadeadas por estímulos que conduzem, por exemplo, à liberação de fármaco veiculado



Fonte: BAJPAI et al., 2008.

Os hidrogéis de PVA, encontram aplicabilidade como biomaterial utilizado, inclusive na área veterinária, como material biocompatível e atóxico, para liberação de fármacos e antibióticos. (PEPPAS,1986; MORETTO *et al.*, 2004)

LEITE (1996) desenvolveu hidrogéis de Poli( Álcool Vinílico)- PVAI foram por reticulação química, usando ácido adípico como agente reticulante.

Hidrogéis de diferentes graus de reticulação foram obtidos variando-se a concentração do reticulante de 0,5% a 4% (w/w). Os filmes de PVAI reticulados foram caracterizados através das técnicas de Infravermelho e Análise Dinâmico-Mecânica. Os fatores que influenciam a capacidade de intumescimento foram avaliados e listados na Tabela 2. Além disso, o intumescimento foi estimado a partir da variação ocorrida no peso, quando as amostras de hidrogéis foram imersas em água destilada à temperatura ambiente. Através dessas medidas foi determinada a densidade de reticulação das amostras. O efeito que a reticulação do material exerce sobre a difusão da Rodamina B, a partir do hidrogel, para o meio aquoso, foi estudado

utilizando as amostras obtidas com diferentes concentrações de reticulante. Os autores observaram que o intumescimento é fortemente influenciado pela densidade de ligações cruzadas, que por sua vez varia com a concentração de agente reticulante. O intumescimento diminui à medida que o grau de reticulação aumenta.

FATORES FAVORÁVEIS AO INTUMESCIMENTO	FATORES QUE INIBEM O INTUMESCIMENTO
Potencial Osmótico	-
Interações Fortes com H2O	Interações Fracas com H <sub>2</sub> O
Volume Livre Alto	Volume Livre Baixo
Flexibilidade Alta da Cadeia	Flexibilidade Baixa da Cadeia
Densidade de Reticulação Baixa	Densidade de Reticulação Alta

 Tabela 2- Fatores que influenciam o intumescimento

 TABELA 2.1 - FATORES QUE INFLUENCIAM O INTUMESCIMENTO

Fonte: LEITE, 1996

Segundo PEREIRA (2010), tanto a absorção como a liberação do soluto podem ser consideradas um fenômeno de partição, ou seja, fenômenos que dependem dessas afinidades físico-químicas. Tais fenômenos podem ser descritos por modelos (Figura 12 e 13) dependentes de vários fatores, como a geometria do gel, composição, grau *de intumescimento* e a dissolução e difusão do soluto no hidrogel.

A Figura 14 corresponde ao ensaio de intumescimento das amostras de PVA, indicando direta correlação entre grau de intumescimento e concentração de PVA. O aumento da concentração de PVA no hidrogel provocou diminuição na capacidade de absorção e retenção de água na sua estrutura, o que pode ser justificado por um aumento da rigidez da estrutura polimérica A medição dos graus de intumescimento (Q) (*swelling degree*) dos hidrogéis confirmam que há aumento da rigidez da matriz polimérica com o aumento da concentração de PVA.

**Figura 12**. Representação do mecanismo de liberação de efedrina a partir de matrizes de PVA, por partição











Figura 14. Graus de intumescimento em função da concentração de PVA



igura 14 Swelling-degree de géis com diferentes concentrações de PVA, a 25.0 (±0.1) °C.

Fonte: PEREIRA, 2010.

COELHO (2012) investigou a liberação de nitrofurazona (NTZ), para aplicação tópica, incorporada em hidrogel de PVA reticulado com glutaraldeído. Foram determinados o perfil de intumescimento e a liberação de NTZ *in vitro* por espectrofotometria no UV- Visível (Figura 15). Os autores observaram que o hidrogel apresentou boas características em relação a liberação do ativo através de ensaio de intumescimento. Foi observado também o aumento de massa sem perda de sua forma original, durante 15 horas. O ensaio de liberação de NTZ, *in vitro*, mostrou resultado satisfatório para a liberação prolongada do ativo. A microscopia eletrônica de varredura apresentou uma morfologia homogênea. As características observadas permitiram ao autor indicar o uso do hidrogel em curativos, por tempo prolongado.





Fonte: COELHO, 2012

BIRCK *e colaboradores.*, (2014) avaliaram ácido cítrico como agente reticulante para formar hidrogel de PVA. Segundo o estudo, a reação de reticulação consiste na esterificação entre os grupamentos hidroxila do PVA e os grupamentos carboxilatos do ácido cítrico (CTR), conforme representado na Figura 17. A esterificação é ativada sob aquecimento (130°C). O tempo disponível para reticulação também foi avaliado. O grau de reticulação foi estimado a partir da quantificação dos grupamentos funcionais livres remanescentes (COOH), após adição de ácido cítrico. A análise dos compostos residuais foi avaliado por ressonância magnética nuclear (NMR), sendo a não detecção do composto no espectro associado à reação de esterificação, indicativo de efetiva reticulação entre PVA e CTR (Figura 16).

# Figura 16. Comparação dos reagentes residuais em análise de RMN durante a reticulação entre PVA e ácido cítrico



Fonte: BIRCK et al., 2014



Fonte: BIRCK et al., 2014

Outros trabalhos na literatura utilizam agentes para reforçar o efeito reticulante, por exemplo nanocelulose (NFC) atuando como reforço de complexo PVA-bórax e aprimorando a capacidade mecânica e de intumescimento do hidrogel (SPOLJARIC *et al*, 2014; HAN *et al.*, 2014). Neste trabalho, SPOLJARIC *e colaboradores* (2014) avaliaram o bórax como agente reticulante em matrizes de PVA. Bórax também se destaca na literatura como agente reticulante efetivo e amplamente utilizado. A ligação cruzada entre PVA e bórax ocorre por complexação por meio de ligações di-diol, além de interações intermoleculares do tipo ligação de hidrogênio, como representado na Figura 18.

Figura 18. Reação de Formação de ligações cruzadas entre PVA e bórax (a); complexos de bórax de conformação trigonal(i) e tetragonal (ii) (b)

b)



Fig. 1. (a) Crosslinking reaction between PVA and borate ions, (b) borate complexes; (i) trigonal, (ii) tetrahedral,

#### Fonte: SPOLJARIC et al, 2014

Material	Fração gel(%)		Grau de Inchamento Em 48h
PVA:bórax [NFC] (m/m)		Puro Re-formado	
3:1	20	70.6 ± 3.2 67 ± 2.5	256.1 ± 8.2
3:1	30	65.8 ± 2.6 60 ± 2.8	235.7 ± 5.7
3:1	40	55.0 ± 4.5 48 ± 3.3	226.1 ± 5.6
3:1	50	25.4 ± 3.1 23 ± 2.6	327.4 ± 11.8
3:1	60	18.5 ± 2.0 18 ± 1.8	453.7 ± 9.3
5:1	20	67.4 ± 2.4 64 ± 1.0	$302.4 \pm 7.2$
5:1	30	60.1 ± 4.9 58 ± 2.4	$287.6 \pm 5.0$
5:1	40	52.3 ± 3.1 45 ± 4.7	$275.8 \pm 6.8$
5:1	50	21.7 ± 3.7 20 ± 3.1	457.6 ± 9.7
5:1	60	15.2 ± 4.2 14 ± 2.8	$612.8 \pm 8.5$
10:1	20	62.6 ± 4.0 61 ± 3.1	668.8 ± 7.7
10:1	30	55.5 ± 2.0 52 ± 3.9	634.8 ± 5.6
10:1	40	47.6 ± 3.5 45 ± 4.6	602.5 ± 8.4
10:1	50	20.4 ± 3.3 20 ± 2.7	807.9 ± 6.9
10:1	60	13.4 ± 4.7 13 ± 3.0	1102.4 ± 8.1

Tabela 3- Fração gel e grau de intumescimento dos hidrogéis

Fonte: SPOLJARIC et al, 2014


Figura 19. Micrografias dos géis e a influência da proporção PVA:Bórax+ NFC: (a) 3:1 +20% NFC (b) 5:1 +20% NFC (c) 10:1 +20% NFC e (d) 5:1 + 40% NFC

Fonte: SPOLJARIC et al, 2014

A morfologia dos hidrogéis está apresentada na Figura 19. Há clara influência da proporção PVA-Bórax, além do teor de nanocelulose (NFC) como reforço. A morfologia dos géis PVA:bórax 3:1 e 5:1 são similares entre si, com tamanhos e disposição de vazios semelhantes. À medida que a densidade de reticulação aumenta, a distância entre as cadeias de PVA diminuem, resultando em uma estrutura mais densa e compacta (figura 19c). A proporção PVA:bórax, os teores de NFC adicionados á matriz, a fração gel e o grau de intumescimento dos hidrogéis estão apresentados na Tabela 3. Considerando que a fração gel representa indicativo de densidade de reticulações , os dados evidenciam que o aumento da concentração de bórax aumenta o numero de sítios potenciais de reticulação. Por isso, o hidrogel PVA: bórax 3:1 apresenta maior densidade de reticulação quando comparado ao 10:1. Além disso, a adição de 20% de NFC favorece a reticulação, a despeito de proporção maior encorajar formação de emaranhados e restrições na

mobilidade das cadeias de PVA, dificultando a reticulação e rompendo a estrutura do complexo PVA-bórax.

O espectro dos hidrogéis com diferentes teores de NFC está representado na Figura 20(a), enquanto a influência da proporção PVA:bórax está descrita na Figura 20(b). As absorções características de hidrogéis de PVA:bórax estão presentes nos espectros (banda larga em 3350 cm<sup>-1</sup>, atribuída ao estiramento do grupamento hidroxila; 2925cm<sup>-1</sup>, atribuído ao estiramento do grupamento CH e CH<sub>2</sub>; 1423 e 1333cm<sup>-1</sup>,atribuído ao estiramento de B-O-C; 828cm<sup>-1</sup>,atribuído ao estiramento B-O do B(OH)<sub>4</sub> residual e 650cm<sup>-1</sup>, atribuído ao encurvamento da ligação B-O-B presente nas redes formadas por íons borato). As absorções em 1423, 1333, 850 confirmam a ocorrência da complexação entre PVA e bórax, com simultânea diminuição da banda correspondente a grupamentos OH livres, indicativo de sua coordenação. Aponta-se que quanto maior a proporção de agente reticulante bórax, mais favorável a formação de ligações cruzadas/complexação com o PVA.

Figura 20. Espectros ATR-FTIR dos hidrogeis e a influencia (a) da concentração de NFC (PVA:BÓRAX 5:1) e (b) proporção PVA:bórax ( com 40% de NFC). As bancas atribuidas à ligação B-O-C estao evidenciadas



### Número de onda (cm<sup>-1</sup>)

Fonte: SPOLJARIC et al, ,2014.

PROSANOV *et al.* 2018 investigou o mecanismo estrutural envolvido na reticulação de PVA por bórax, formando complexo PVA-bórax. O estudo explicita que a reticulação PVA:bórax pode envolver tanto a efetiva formação de ligações cruzadas quanto a complexação via ligação de hidrogênio. Essas possibilidades estão esquematizadas na Figura 21. Os autores corroboram as estimativas com os resultados da análise de FTIR, cujos espectros são apresentados na Figura 22.

A partir desses resultados, os autores admitem a possibilidade de interação química entre o par, mas também apontam o surgimento de novas bandas associadas à complexação entre PVA e bórax, como esquematizado na Figura 23. A banda larga apresentada entre 3100-3600 cm<sup>-1</sup> corresponde ao estiramento dos grupamentos hidroxila do PVA. A banda em 2950cm<sup>-1</sup> é atribuída à vibração de -C-H das cadeias de PVA. Estas bandas não foram afetadas significamente com a adição de bórax, o que é indicativo de efetiva ligação entre PVA e bórax em pequena extensão. Por outro lado, mudanças notáveis da intensidade das bandas observadas em 1050-1150 cm<sup>-1</sup>, correspondente à região de vibração da ligação C-O e da deformação da ligação B-O-H; além do surgimento de duas novas bandas em 770 e 665 cm<sup>-1</sup>, atribuídas às modos deformacionais da ligação O-B-O característico da complexação entre as hidroxilas do PVA e o bórax, conforme também descrito por ROSS (1974).





Fonte: PROSANOV et al. 2018





Fonte: PROSANOV et al., 2018





Fonte: PROSANOV et al., 2018

ROUHI e colaboradores (2017) estudaram o efeito de ácido bórico e nanocelulose bacteriana (BCNC) como forma de aprimorar o efeito reticulante do primeiro em hidrogéis compósitos de PVA. O material resultante foi denominado nanocompósito otimizado de PVA. Como consequência, houve melhoria nas propriedades mecânicas do material e viabilidade para aplicação em embalagens. A

análise FTIR confirmou a interação intra- e intermolecular do tipo ligação de hidrogênio e ligações cruzadas promovidas em PVA e/ou BCNC por efeito da adição do ácido bórico (Figura 24). A Figura 25 esquematiza a interação entre PVA, BCNC e ácido bórico com consequente formação da estrutura de rede tridimensional. Os autores realizaram um estudo sistemático das propriedades mecânicas resultantes para o sistema, mas que não cabe tratar aqui por não ser o foco dado na presente tese.

**Figura 24**. Espectros de FTIR para filmes de PVA, nanocompósito de PVA otimizado, BCNC e ácido bórico



Fonte: ROUHI et al., 2017

**Figura 25**. Esquematização do projeto proposto por ROUHI *et al.*, 2017. (a) filme de PVA puro ( as linhas em preto representam as cadeias de PVA com conformação aleatória (b) PVA contendo nanocristais de celulose bacteriana (BCNC)( em vermelho) reticulados por ácido bórico, para formar estrutura de rede tridimensional (c) ligações de hidrogênio entre PVA e BCNC (d) ligações cruzadas entre as cadeias de PVA e BCNC. Há também ligações intramoleculares (e) representação do comportamento de filmes nanocompósitos reticulados quando submetidos a esforço mecânico



Fonte: ROUHI et al., 2017

HONG e colaboradores (2014) sugeriram hidrogel físico de PVA como método fácil e eficaz de obtenção de um hidrogel com boa estabilidade. O trabalho investigou reticulação física de PVA por ciclos de congelamento/descongelamento, em que solução de PVA foi submetido a etapa de congelamento a -10°C por 24h, sendo posteriormente descongelado durante 1h, completando-se 1 ciclo. O procedimento foi repetido 5 vezes. Foram avaliados, dentre outros aspectos, a estrutura cristalográfica, o teor de cristalinidade dos géis (Figura 26 e 27), e a influência da concentração de PVA na estabilidade estrutural e a capacidade de

intumescimento do gel (Figura 28). O trabalho evidencia que, quanto maior a concentração de PVA na solução, mais cadeias de PVA para cristalizar, influenciando diretamente em sua estrutura cristalina, aumentando a estabilidade do hidrogel em água. Por outro lado, quanto menor a concentração de PVA, maior a mobilidade de das cadeias (menor restrição)e maior a sua capacidade de intumescimento.



Figura 26. Representação esquemática dos hidrogéis com diferentes teores de PVA

Fonte: HONG et al., 2014



Figura 27. Efeito do teor de PVA na cristalidade do hidrogel

Fonte: HONG et al., 2014



Figura 28. Curva de intumescimento dos hidrogeis de PVA em função do tempo

Fonte: HONG et al., 2014

#### 3.1.3 Nanocompósitos e hidrogéis nanocompósitos

Os materiais compósitos representam uma importante classe de materiais híbridos, sendo constituídos por uma fase contínua- a matriz polimérica- e uma fase dispersa- cargas reforçantes, de natureza orgânica ou inorgânica.

A utilização de materiais de natureza inorgânica e de tamanho nanométrico tem como principal objetivo combinar propriedades de interesse, como elasticidade e permeabilidade a solutos de baixa massa molecular ( tal como fármacos e agentes bioativos: células-tronco, proteínas, complexos de DNA, etc.) a características de reforço mecânico que argilas e outros materiais de natureza nanoscópica conferem à matriz polimérica (PARANHOS, 2007). Desta forma, muito se tem investigado sobre esses materiais, inclusive em aplicações biomédicas e liberação modificada de medicamentos. Materiais nanoestruturados e nanocompósitos demonstraram propriedades singulares relacionadas à escala nano, com amplo potencial de aprimoramento.

Segundo MAHAPATRO e SINGH (2011) há diversas vantagens associadas a sistemas nanoestruturados aplicados em liberação controlada: biocompatibilidade melhorada, perfis de liberação de ativos convenientes e promissores para uma série de fármacos, vacinas e biomoléculas aplicados no campo da medicina. Servem como carreadores, cuja aplicação vem sendo associada a um aumento de eficiência e minimização dos efeitos tóxicos.

FERRONY e colaboradores (2012) realizaram estudo de liberação *in vitro* de dexametasona por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC), comparando a

liberação da dexametasona na forma nanoencapsulada e na forma livre, a fim de verificar se o fármaco incorporado a sistemas nanoestruturados apresentava comportamento de liberação modificado, com relação ao fármaco livre. (Figura 29). Para tal, foram preparadas 3 formulações diferentes, sendo: creme gel contendo nanocápsulas de dexametasona (CGNCDEXA), carreadas em um gel contendo a dexametasona na forma livre (CGDEXA), além de uma formulação contendo apenas nanocápsulas, sem o fármaco (formulação branca) como controle negativo do experimento. Foi observado que a concentração total liberada foi maior nas formulações na forma livre, porém a forma nanoencapsulada provocou liberação mais lenta e gradual, sugerindo que a incorporação desse fármaco no sistema nanoestruturado modifica os parâmetros de liberação com relação ao fluxo e à concentração total do ativo liberado.

**Figura 29**. Liberação da dexametasona na forma livre (CGDEXA), nanoencapsulada (CGNCDEXA) e com adição de acetonitrila à solução (CGNCDDEXA C/ACN)



Fonte: FERRONY et al., 2012

ROCHA (2008) investigou a possibilidade de utilização de nanocompósitos polímero/argila na liberação controlada de fármacos. Foram utilizadas bentonitas sódica e organicamente modificada e avaliadas suas composições com quitosana e etilcelulose, materiais estes que foram aplicados tanto em sistemas matriciais quanto revestidos (de barreira) para controle da liberação. Os ativos utilizados como modelo para os estudos foram dapsona (antiparasitário), hidroclorotiazida (diurético)

e prednisona(anti-inflamatório). Os autores observaram que o nanocompósito argila organofílica (Viscogel B8)/ etilcelulose apresentou melhores resultados dentre os materiais analisados. Os perfis de dissolução neste meio podem ser observados nas Figuras 30 e 31. O estudo mostrou que o comportamento em pHs diferentes podem ser bastante diversos. Comparando formulações incorporadas com hidroclorotiazida, (HCTZ01, HCTZ02, HCTZ03) em meio básico e meio ácido, foi observado que a composição do nanocompósito influencia diretamente na quantidade de fármaco liberada.

Figura 30. Ensaio de dissolução das formulações de HCTZ em meio ácido



Fonte: ROCHA, 2008.



Figura 31. Ensaio de dissolução das formulações de HCTZ em meio básico

Fonte: ROCHA, 2008.

Os materiais utilizados apresentaram bons resultados em formulações farmacêuticas sólidas, inclusive atestando nanocompósitos polímero-argila como materiais moduladores da liberação de fármacos.

CALLE (2010) estudou a obtenção de nanocompósito magnético de PLAmaghemita para liberação de cafeína. A cinética de liberação de cafeína apresentada pelos compósitos magnéticos foi comparada com a do PLA sem nanopartículas. Foi observado que, em todos os casos, os nanocompósitos liberaram a cafeína de forma mais lenta e controlada que seus análogos nao compósitos. Os nanocompósitos obtidos também apresentaram força magnética considerável, o que possibilita a sua utilização no controle espacial da liberação controlada de fármacos. A Figura 32 apresenta os perfis de liberação para diferentes métodos de obtenção do nanocompósito, demonstrando a influência deste parâmetro.





Fonte: CALLE, 2010.

Os compósitos preparados por solução apresentaram melhores características de liberação que o polímero. O estudo por difração de raios-X a baixo ângulo (SAXS) revelou estruturas nanométricas nos compósitos, tendo sido comprovada a obtenção de nanocompósitos de PLA-maghemita por três métodos de introdução diferentes ( solução, *in situ* e fusão), influenciando também na liberação do ativo.

Hidrogéis nanocompósitos também apresentam ampla aplicabilidade, já que alguns hidrogéis não apresentam propriedades mecânicas de resistência e elasticidade satisfatórias a determinadas aplicações. Para melhorar as propriedades de interesse pequenas partículas podem ser adicionadas para atuar como reforço inorgânico (KOKABI, 2007).

HARAGUCHI (2005) comparou os efeitos do teor de laponita nas propriedades de hidrogéis de poli(N-isopropilacrilamida) (PNIPAAm) com as propriedades de hidrogéis de PNIPAAm quimicamente reticulados com N,N'-metil-bis(acrilamida). Os resultados mostraram uma considerável diferença entre as propriedades mecânicas, no entanto não foi observada nenhuma mudança significativa nas propriedades mecânicas no hidrogel reticulado quimicamente contendo laponita. Os hidrogéis não reticulados apresentaram um aumento no alongamento na ruptura (~ 1000 %) e alteração na capacidade de perda de água em função do teor de laponita incorporada, sendo este fato atribuído à diminuição das restrições na mobilidade das cadeias de PNIPAAm para menores graus de reticulação entre o polímero e a argila. A Figura 33 mostra a resistência mecânica dos hidrogéis nanocompósitos de PNIPAAm sob pressão. A Figura 34 traz o aspecto morfológico dos géis formados, de estrutura repleta de vazios após liofilização.





Fonte: HARAGUCHI, 2005.

PARANHOS (2007) estudou e caracterizou hidrogel nanocompósito a base de poli(álcool vinílico)(PVA), poli(tereftalato de etileno) sulfonado (PES) e montmorilonita (MMT) preparados a partir da mistura direta em solução e gelificados por ciclos de congelamento/aquecimento, formando criogéis.

**Figura 34**. Aspecto morfológico dos hidrogéis nanocompósitos de PNIPAAm obtidos por técnica de liofilização: (a) 0,33% (p/p) de argila e (b) 0,46% (p/p) de argila



Fonte: HARAGUCHI, 2005.

A argila foi utilizada em concentrações que foram de 0 a 10% m/m. Os autores verificaram através de análise de WAXD a formação de nanocompósito intercalado. A Figura 35 apresenta as curvas de WAXS para a matriz PVA e para os hidrogéis em função do teor de MMT incorporada na região entre 2° – 10° [região do espaçamento basal (001) da MMT], e alterações nesta.

**Figura 35.** Difratogramas (a) dos hidrogéis de PVA (b) dos hidrogéis nanocompósitos na faixa de 2 – 10°.



Fonte: PARANHOS, 2007.

A partir da análise das fotomicrografias (Figura 36), é observado que a morfologia dos hidrogéis nanocompósitos se torna mais compacta e densa em relação a matriz de PVA, e também que a incorporação de 1% (p/p) de MMT foi suficiente para alterar a morfologia granular da matriz de PVA para uma estrutura mais compacta e possuindo um grau de porosidade mais elevado. No caso do hidrogel N3, contendo em sua composição 96,75%m/m PVA, 0,25% m/m PES e 3% m/m MMT, por exemplo, a perda da identidade granular é ainda mais intensa, resultando em uma morfologia altamente fibrosa. Entretanto, os autores consideram que há indícios de coalescência das estruturas fibrosas com o aumento do teor de MMT, tornando a morfologia dos hidrogéis nanocompósitos mais densa e empacotada. Uma interessante característica dos hidrogéis contendo elevado teor de MMT (N8, com 8% m/m de MMT e N10, com 10% m/m de MMT) é a presença de grandes poros (Figura 37), formados como resultado do processo de compactação. (PARANHOS,2007)



Figura 36. Fotomicrografias da matriz de PVA e dos hidrogéis nanocompósitos



Fonte: PARANHOS,2007.



Fonte: PARANHOS,2007.

Alguns estudos relatam o uso de argilas como reforço para os hidrogéis, com o objetivo de melhorar as propriedades mecânicas e térmicas em relação ao PVA puro (KOKABI et al., 2007). RODRIGUES (2012) desenvolveu filmes hidrogéis de PVA, PVA/atapulgita e PVA/atapulgita/Teofilina para avaliar o efeito da carga inorgânica no comportamento dos géis e a capacidade do material em permitir a liberação controlada do fármaco teofilina, de estrutura similar à cafeína, usada no tratamento de asma. Os autores observaram que assim como discutido por KOKABI et al., 2007, a presença de argila diminui o grau de intumescimento no equilíbrio pela facilitação na formação de cristalitos, onde a atapulgita ancora as cadeias do polímero, dificultando o intumescimento (Figura 38). Também foi identificado as bandas referentes a estruturas e interações químicas entre os componentes das amostras através de espectroscopia de infravermelho (FTIR), bandas relativas ao PVA, a banda característica da atapulgita, bem como as bandas referentes à teofilina, comprovando a presença do fármaco na rede do gel. O gráfico % teofilina x Tempo(h), resultante dos dados de ensaio de UV-VIS (Figura 39) mostrou que o máximo de liberação da teofilina ocorre nas primeiras 2 horas, e em 24 horas a liberação cessa, não tendo se mostrado, pois, prolongada, demonstrando a necessidade de planejar modificações no sistema para novos testes, a fim e avaliar novamente este potencial. (RODRIGUES, 2012)



Fonte: RODRIGUES, 2012.



Figura 39. Liberação Teofilina nos tempo determinados

Fonte: RODRIGUES, 2012.

## 3.2 COMPÓSITOS E HIDROGÉIS DE USO VETERINÁRIO

Compósitos e hidrogéis representam duas opções de matrizes protetivas utilizadas em sistemas para liberação controlada de princípios ativos, de ampla aplicabilidade e cada vez mais utilizados, tendo em vista a capacidade de atender a demandas específicas para disponibilização de tais princípios ativos em quantidades precisas e em locais de interesse. Essa utilidade se estende à medicina veterinária, área em que novos dispositivos para terapia animal vem sendo estudados.

VALGAS (2005) estudou a liberação *in vitro* e *in vivo* de fármaco antimicrobial enrofloxacina incorporado em microesfera de hidrogel de malonilquitosana, para uso veterinário. O desempenho *in vitro* do sistema de liberação estudado em meio gastrintestinal simulado foi dependente da variabilidade do tempo com o pH e

também do grau de intumescimento elevado da matriz polimérica. Por sua vez, os estudos in vivo indicaram que a microencapsulação da enrofloxacina pela matriz de malonilquitosana(MLQT) foi responsável pela cinética de liberação prolongada e no aumento na concentração do fármaco no sangue. A liberação da enrofloxacina das microesferas de malonilquitosana é dependente do pH do meio, com maior liberação em pH ácido, onde os grupos carboxila do fármaco estão totalmente protonados e de acordo com o perfil da solubilidade da enrofloxacina em função do pH (Figura 40). Por outro lado, a malonilquitosana apresenta 11% de grupos amino, os quais neste pH estão totalmente protonados, com um máximo de intumescimento contribuindo dessa forma para o processo de liberação. Em solução tampão (pH 6,8) o aumento do tempo e do efeito sustentado observado por um longo período de tempo no caso das microesferas é devido provavelmente a uma absorção e liberação mais lenta da enrofloxacina no período mais prolongado. O mesmo potencial também foi verificado no ensaio in vivo (Figura 41). (VALGAS, 2005) Consequentemente, a microencapsulação da enrofloxacina foi considerada uma mudança no parâmetro cinético e um aumento na concentração do fármaco no sangue, que poderia ser considerada uma vantagem terapêutica. Segundo os autores, os resultados sugeriram que o sistema de liberação desenvolvido tem potencial para o uso terapêutico, veterinário.

**Figura 40.** (a) Curva cinética de intumescimento das microesferas de MLQT em solução tampão pHs 1,2; 6,8 e 9,0. (b) Curva de Liberação da enrofloxacina impregnadas nas microesferas de MLQT



Fonte: VALGAS, 2005.

**Figura 41.** (a) Perfil de liberação da enrofloxacina em função do tempo em tampão pH=6,8. (b) microesferas de MLQT em sol.tampão pHs 1,2; 6,8 e 9,0. (b) Liberação *in vivo* das microesferas impregnadas com enrofloxacina (□ MLQT-ER) enrofloxacina livre (■F-ER) e hidrogel de (▼ MLQT) em ratos tratados com 520 mg/kg



Fonte: VALGAS, 2005.

ANDRADE (2013) investigou efeito de azadiractina, princípio ativo aplicado na medicina, agricultura e veterinária, de ação repelente e inseticida, contido em óleo de Nim no combate a pulgas. A relevância do estudo tem por base as propriedades de substâncias inseticidas, que em condições ideais seriam baixa toxicidade e eficácia em baixas concentrações, o que não constitui a realidade. Por isso, o trabalho propõe sistemas hidrogéis com base em três agentes encapsulantes, Poli(álcool vinílico), polissacarídeos e sílica, afim de adequar a aplicação de azadiractina a requisitos de segurança e eficácia. Os dispositivos desenvolvidos foram avaliados segundo critérios de intumescimento, citotoxicidade, biocompatibilidade e liberação da substância, tendo sido demonstrados diferentes perfis de liberação dos princípios ativos do óleo de Nim, de forma que todos foram considerados adequados para a proposta.

ROGERO e colaboradores (2003) propuseram novo sistema gel para uso veterinário a base de poli(vinil pirrolidona) (PVP) e polissacarídeos, a ser utilizado em queimaduras e lesões de pele de animais. Neste estudo, a presença de polissacarídeos e a densidade de reticulação influenciaram o grau de intumescimento, a estrutura da rede polimérica e potencial capacidade de liberação do medicamento a ser utilizado. Hidrogéis com diferentes formulações de poli(vinil pirrolidona) (PVP) e carragena, alginato de sódio e reticulados por radiação foram preparados para estimar o sistema em estudo e analisados principalmente em função da densidade de reticulação e do tamanho de poros da estrutura de rede formada. Os hidrogéis foram considerados promissores para as propriedades

testadas, viabilizando posteriores ensaios com princípios ativos, ainda não realizados.

QUEIROZ (2012) estudou potencial uso de nanocompósito policaprolactona /celulose bacteriana como biomembrana para substituição tecidual, porém o nanocompósito resultante não apresentou propriedades sufucientemente boas para este fim, por provocar processo inflamatório moderado, e implicando, assim, na necessidade de novos testes.

Além disso, muito se estuda a respeito de novos dispositivos para uso veterinário que envolvem sistemas compósitos e hidrogéis como adjuvantes para novas vacinas, conforme trabalhos de BOWERSOCK e MARTIN (1999) e SINGH e O'HAGAN (2003).

### 3.3 CARGAS LAMELARES INTERCALADAS

Diversos estudos vem sendo desenvolvidos explorando amplo o potencial de materiais inorgânicos de estrutura lamelar aplicados como cargas reforçantes em compósitos variados, onde boa parte da literatura está concentrada na aplicação de argilominerais, mas que vem sendo também expressivo para substâncias sintéticas como óxidos e fosfatos.

#### 3.3.1 Fosfato de Zircônio (ZrP)

Os fosfatos lamelares se assemelham às argilas naturais, por também possuir uma estrutura lamelar com alta razão de aspecto, capacidade de troca catiônica e possibilidade de expansão das lamelas através de troca iônica (RAMIS, 2007)

O fosfato de zircônio (ZrP) constitui um fosfato de metal tetravalente da classe de sólidos ácidos lamelares, e vem sendo bastante estudado devido a seu amplo potencial, respaldado por propriedades diferenciadas em termos de capacidade de troca iônica, atividade catalítica e condutividade iônica, além de alta estabilidade térmica e química (BRANDAO *et. al.*,2006; RAMIS,2007; MENDES *et al.*, 2012). É uma carga lamelar sintética, cuja obtenção ocorre a partir de reação de precipitação direta de oxicloreto de zircônio (ZrOCl<sub>2</sub>.8H<sub>2</sub>O) em excesso de ácido fosfórico que leva a formação de um gel amorfo de fórmula  $\alpha$ -Zr(HPO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O. Sob refluxo e temperatura, o material se transforma em sólido cristalino. (BRANDAO *et al.*,2006; RAMIS, 2007). O mesmo apresenta dois arranjos cristalográficos,  $\alpha$  e  $\gamma$ . A primeira,  $\alpha$ -ZrP, representa um modelo monoclínico, sendo a forma comumente empregada como cargas lamelares em nanocompósitos (MENDES *et al.*, 2012).

A estrutura cristalina do  $\alpha$ -ZrP consiste de uma estrutura lamelar, onde cada lamela constitui um plano de átomos de zircônio entre duas camadas de grupos fosfatos tetraédricos, como demonstrado na Figura 42(a). (CLEARFIELD e SMITH, 1969; BRANDAO *et al.*,2006) De acordo com a representação, três átomos de oxigênio de cada grupo fosfato estão ligados a três átomos de zircônio diferentes, enquanto o quarto oxigênio está ligado a um próton que, em condições controladas, pode ser trocado por outros cátions, através processo de troca iônica, o que juntamente às cavidades criadas pelo empilhamento destas camadas possibilita o processo de intercalação de compostos, possibilitando o desenvolvimento de novos materiais. (CLEARFIELD e SMITH, 1969)

A Figura 42(b) mostra a representação dos grupamentos ácidos (-POH) nas superfícies das camadas lamelares do α-ZrP, dispostos de forma ordenada (RAMIS, 2007). Este arranjo permite a modificação desta carga com diversas substâncias - alcoóis, glicóis, aminoácidos, sais de amina entre outros - especialmente compostos básicos como álcoois e alquilaminas (BRANDAO *et. al.*,2006), que conseguem intercalar diretamente nas camadas do a-ZrP. (RAMIS,2007)





A literatura relata grande capacidade de intercalação dos fosfatos lamelares de zircônio, bem como vários compostos de intercalação obtidos com moléculas das mais variadas classes. Como consequência da intercalação, há um aumento do espaçamento interlamelar da carga, o qual deverá ser proporcional ao tamanho de

cadeia dos compostos modificadores, ou intercalantes (FERRAGINA *et al.,* 2004;RAMIS 2007), assim como o seu teor e proporção, em relação à carga. Isso foi demonstrado em estudos de CARDOSO e GUSHIKEM (2005) (Figura 43), que apresentaram um esquema bastante representativo da intercalação por aminas, e SUN *e colaboradores* (2009) (Figura 44), por análise dos espectros das amostras por difração de raios-X, onde o espaçamento interlamelar foi modificado em função de dois intercalantes (aminas) utilizados e pela variação de seu teor.

Figura 43. Esquema representativo de bicamada de amina em  $Zr(HPO_4)_2$  após



Fonte: CARDOSO e GUSHIKEM, 2005.

Assim como os argilominerais, o uso de cargas lamelares inorgânicas, como o ZrP, também se estende às aplicações biomédicas, e vêm sendo atestados como sistemas carreadores biocompatíveis (DIAS *et al.*, 2010), visando, inclusive, a liberação controlada de princípios ativos.

DIAS e colaboradores (2010) investigaram o potencial do ZrP no nanoencapsulamento de insulina para uso humano, não tendo sido reconhecido nenhuma toxicidade, além da capacidade potencial de regulação da liberação do hormônio, quando em sua forma encapsulada. O mesmo grupo também investigou o potencial terapêutico de cisplatina intercalada diretamente em ZrP no combate a células cancerígenas (DIAS *et al.,* 2013).



**Figura 44.** Espectros de DRX de ZrP modificado por (a) hexilamina e (b) ciclohexilamina em diferentes proporções de amina:fosfato

# 3.3.2 Agentes intercalantes de cargas lamelares

Diversos agentes intercalantes estão associados ao potencial uso de cargas lamelares, com destaque para aminas de cadeia longa, como oligoeteramina, e polietilenoglicol(PEG).

MENDES e colaboradores (2014) investigaram a intercalação de fosfato de zircônio usando amina de cadeia longa comercial como agente intercalante. Três diferentes proporções Octadecilamina(Oct) ZrP (0,5:1, 1:1 e 2:1) foram estudadas a fim de estudar sua influência nas propriedades estruturais, térmicas e morfológicas da carga lamelar.

A Figura 46 apresenta as fotomicrografias da carga antes(a) e após a intercalação(b), evidenciando com a inserção da amina na carga. O aumento da distancia interlamelar é evidenciado nos difratogramas das amostras (Figura 45), e consequente mudança na organização cristalográfica da carga intercalada (ZrPOct).



Figura 45. Difratogramas de ZrP e seus compósitos



Figura 46. Micrografias SEM de ZrP(a) e ZrPOct 1:1 (b)

а

Fonte: MENDES et al.,2014.



Fonte: MENDES et al., 2014.

Polietileno glicol (PEG), H(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH, é um polímero de cadeia longa atóxico, não imunogênico e com alta solubilidade em água (VERONESE e PASUT,2005) que vem sendo muito utilizado na funcionalização e modificação superficial de sistemas poliméricos ditos inteligentes. Segundo MAHAPATRO e SINGH (2011), a modificação ou funcionalização na superfície de dispositivos de liberação controlada desempenham papel decisivo na aplicação bem sucedida *in vivo*, pois favorece a tolerância pelo organismo vivo, aumentando assim a biocompatibilidade e a não-imunogenicidade.

VERONESE e PASUT (2005) estudaram a modificação de moléculasproteínas e peptídeos- pela incorporação de cadeias de polietileno glicol (PEG). O conjugado PEG-ativo oferece como vantagens o tempo de residência prolongado no organismo e segurança na administração.

BHADRA e colaboradores (2003) avaliaram o uso do dendrímero PAMAM (abreviação para poliamidoamina) peguilado, (Figura 47(a)) de dimensão nanométrica, como carreador para administração prolongada de fármaco anticancerígeno fluorouracil. A fotomicrografia da Figura 47(b), obtida por ensaio de microscopia eletrônica de transmissão (TEM), indica que o sistema é bastante similar a micelas, capazes de aprisionar o fármaco e possibilitar sua liberação gradual. No ensaio de liberação *in vitro* do fármaco (Figura 48) foi verificado que a adição das cadeias de PEG na estrutura do dendrímero aprimorou a capacidade de aprisionamento do fármaco, prolongando o tempo de liberação do ativo.

**Figura 47**. (a) Esquema de aprisionamento do fármaco pelo dendrímero peguilado; (b) Micrografia de TEM para o sistema nanométrico dendrímero peguilado (180.000x)



Fonte: BHADRA et al., 2003.



Fonte: BHADRA et al., 2003.

CASANAS-MONTES (2015) avaliou o efeito da modificação da carga na liberação controlada de ativo imobilizado no sistema. Fosfato de zircônio (Figura 49(a)) foi modificada por dicloreto molibdoceno (Figura 49(b)). A inserção de metaloceno (MDC) promoveu aumento do espaçamento interlamelar da carga X para 11 Å aprimorando a capacidade de imobilização de ativos e o potencial hóspede-hospedeiro (*guest-host*) do sistema. O difratograma da carga pura e

modificada (Figura 50(a)) evidencia o efeito de intercalação/ esfoliação a partir da inserção do metaloceno nas lamelas do ZrP e o formato aproximadamente hexagonal das partículas (Figura 50(b)).



Figura 49. Estruturas do ZrP (a) e do dicloreto molibdoceno (MDC) (b)

Fig. 2. Structure of (A) Zr(HPO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O, θ-ZrP and (B) molybdocene dichloride (MDC).

Fonte: CASANAS- MONTES , 2015.

Figura 50. Difratogramas do ZrP e MDC@ZrP e (B) dimensão nano do MDC@ZrP em TEM



Fig. 3. (A) XRPD patterns of MDC@ZrP and α-ZrP. (B) TEM image of an MDC@ZrP nano-platelet.

Fonte: CASANAS- MONTES , 2015.

XIAO *et al.*, 2015 estudaram fosfato de zircônio(ZrP) intercalado por aminas para aditivos lubrificantes. Neste trabalho, carga lamelar ZrP foi intercalado por propilamina, bitulamina e etilenodiamina e resultando em alteração no espaçamento interlamelar da carga precursora,que era inicialmente de 7,6 Å na carga precursora, tendo sido aumentado para 15,5 ; 17,4 e 10 Å, respectivamente. Estes resultados foram baseados na mudança dos padrões de difração para as cargas intercaladas (Figura 52). A Figura 51 é representativa do mecanismo de intercalação e consequente aumento do espaçamento interlamelar resultante da inserção das aminas de cadeia longa no espaço interlamelar. Os autores concluíram que estes resultados atestam viável melhora da performance de lubrificação dos produtos estudados, aprovando, assim, a utilização dessas estruturas como aditivos viáveis para lubrificantes. O tipo de intercalação altera também a conformação da carga, como mostrado a partir de análises SEM e TEM (Figura 53), influenciando diretamente na viscosidade do lubrificante resultante da adição destes aditivos.

Figura 51. Representação da expansão do espaçamento interlamelar em ZrP em função da Intercalação por aminas



Fonte: XIAO et al., 2015.

Em estudo semelhante, CHEN *e colaboradores,* (2017) investigou a influencia da intercalação de ZrP por diglicolamina (DGA) e poliolefinas graftizadas (POE-g-MA) na estabilidade dimensional, retardo a chama e propriedade de barreira de nanocompósitos intercalados/esfoliados. A análse de DRX indicou efeito de esfoliação da carga por DGA e por POE-g-MA. Os resultados foram similares ao trabalho anterior, e o efeito de esfoliação provocado por POE-g-MA no ZrP foi representado na Figura 54.



Figura 52. Difratogramas em DRX para as cargas ZrP intercaladas por propilamina,

butilamina e etilenodiamina

Fonte: XIAO *et al.*, 2015.

**Figura 53.** Fotomicrografias de SEM (b-d) e TEM (e-g). Diferentes estruturas lamelares resultantes da intercalação do ZrP por aminas



) patterns (a), SEM (b-d) and TEM (e-g) images of  $\alpha$ -ZrP with and without intercalation. Ethylenediamine intercalated (b and e), propylamine intercalated (c and lamine intercalated (d and g).



**Figura 54**. Representação esquemática da completa esfoliação promovida pela inserção de POE-g-MA em ZrP

Fonte: CHEN et al., 2017.

## 3.4 CONTRACEPÇÃO E ESTERILIZAÇÃO QUIMICA

A contracepção, ou anticoncepção, é um recurso técnico que objetiva provocar efeito estéril de modo reversível ou temporário, para assegurar a esterilidade de um macho ou fêmea.( VIEIRA *et al.*,2005; KUTZLER e WOOD,2006; NEVES,2009) Seu uso é justificável no caso do controle populacional, inibindo de forma temporária ou definitiva o ciclo reprodutivo (estral) nas fêmeas e ou a produção de espermatozoides (espermatogênese) nos machos. Utiliza-se o termo esterilização para procedimentos capazes de induzir efeito estéril definitivo ou permanente.

Entre as medidas de prevenção ou interrupção do ciclo reprodutivo nas fêmeas e esterilização nos machos, estão a cirurgia castrativa (ovariohisterectomia, nas fêmeas, e orquiectomia, nos machos), a terapia hormonal, e mais recentemente a imunização e a esterilização química (CONCANNON,1995; KUTZLER e WOOD, 2006; NUNES,2012). As cirurgias tradicionais têm custo elevado, principalmente no caso das fêmeas, e podem trazem certos inconvenientes relacionados à recuperação do animal após a operação, além de ser traumática para alguns animais. Já a contracepção medicamentosa requer administração contínua de medicamentos, o que a torna pouco prática para animais de rua. Neste método, a capacidade reprodutiva não é eliminada, ficando temporariamente inibida durante o

tratamento, mas logo o animal volta a se reproduzir após o seu término (OLIVEIRA 2006; DOMINGUES e NEVES,2012).

Recentemente, a esterilização química tem se apresentado como um método promissor e seguro, menos invasivo, de custo reduzido (70-90% inferior à castração), sem os inconvenientes do procedimento cirúrgico e os efeitos colaterais e riscos da hormonioterapia (SOERENSEN *et al.*, 2007; NEVES,2009;SOTO *et al.*,2014), apesar de sua eficácia ainda ser considerada limitada e requerer estudos complementares. Uma substância para ser aceita com este propósito deve atender a requisitos de eficácia e segurança, em vistas da manutenção do bem estar animal. Deste modo, deve ser eficaz em grande porcentagem de animais e ser segura para os cães tratados e para o meio ambiente.

Diversos trabalhos com esterilização química de cães machos vêm sendo desenvolvidos, como forma de respaldá-la, muito embora se classifique e utilize o produto como um esterilizante, sem que haja a devida garantia de seu efeito estéril definitivo. Experimentos conduzidos por FAHIM e colaboradores(1993), OLIVEIRA e colaboradores (2007), SOTO e colaboradores (2009), NEVES (2009), SANTIAGO (2009) e BITTENCOURT(2009) atestaram o método esterilizante a base de zinco como capaz de estabelecer efeito estéril em cães. Diversos outros métodos foram testados em animais com este objetivo utilizando outros esterilizantes químicos, como dimetilsulfóxido (PINEDA et al., 1977; PINEDA e DOLEY, 1984) ácido lático (NISHIMURA et al., 1992), glicerol (IMMERGART e THRELFALL, 2000), gluconato de clorexidina (AIUDI et al., 2010) e cloreto de cálcio (BARAM et al., 2010). No entanto, gluconato de zinco é o que melhor atende requisitos de segurança e eficácia (WANG,2004; BOWEN,2008; NEVES, 2009; SOTO et al., 2009; OLIVEIRA et al., 2012) para este fim. Este método tem sido utilizado como opção de esterilização de cães machos, apresentando resultados satisfatórios (SOTO et al., 2007; SOTO et al., 2009; OLIVEIRA et al., 2007), e vem sendo proposto como alternativa rápida, segura e de baixo custo, podendo ser utilizado em cães que habitam áreas urbanas e rurais com população de baixa renda (SOERENSEN et al., 2007). Os resultados encontrados suportam e encorajam a utilização desta técnica como uma nova possibilidade contraceptiva e para controle populacional de cães e gatos (OLIVEIRA et al., 2007; 2011).

#### 3.4.1 Gluconato de Zinco

O sal iônico gluconato de zinco (Figura 55) é, atualmente, o mais eficiente e mais seguro esterilizante químico para animais, aprovado e registrado (licença nº 9.427/2008) no MAPA (Ministério da Agricultura,Pecuária e Abastecimento) órgão federal responsável pela certificação deste tipo de medicamento no Brasil, sendo seu uso e aplicação regulamentado pelo FDA(*Food and Drug Administration*) e pelos CNMVs (conselhos regionais de medicina veterinária) brasileiros. É também forma comumente utilizada de suplementação do zinco de uso humano e animal, por ser um mineral fisiológico essencial, componente de diversas enzimas importantes, sendo considerado não carcinogênico, não teratogênico e não mutagênico (FAHIM *et al.*, 1993; OLIVEIRA,2007; NUNES,2012).

#### Figura 55. Estrutura química do gluconato de zinco



Fonte: PUBCHEM

A esterilização química com solução a base de gluconato de zinco teve início no ano de 2003, com a entrada do NEUTERSOL® no mercado, aprovado pela FDA. O procedimento consiste em uma injeção intratesticular da substância em cada testículo. provocando azoospermia (falência da produção testicular de espermatozóides) e levando a efeito estéril temporário. Outros produtos similares no Brasil são o TESTOBLOCK® e o INFERTILE®. Este último é comercializado pela RHOBIFARMA no Brasil desde 2009 e vem sendo utilizado em mais de 40 cidades de 14 Estados, em cooperação entre prefeituras e conselhos de medicina veterinária, para controle populacional e como solução a milhares de animais não domiciliados que habitam as ruas e procriam, aumentando ainda mais a problemática. Diversas organizações atualmente apoiam as pesquisas sobre o tema em defesa do bem estar animal, no Brasil e em âmbito internacional. (FAHIM et al.,1993; SOTO et al., 2012; OLIVEIRA et al.,2007;2011;2012). ;A principal vantagem do método é o baixo custo do procedimento, além da facilidade e rapidez, no entanto, ainda se estudam possíveis efeitos colaterais, incômodos e processos inflamatórios ocasionados pela aplicação (DOMINGUES e NEVES,2012; OLIVEIRA *et al.*, 2011; OLIVEIRA *et al.*,2012).

Deste modo, o método de esterilização química com solução a base de zinco pode representar uma alternativa racional para a saúde pública veterinária, sendo aplicável ao controle da reprodução de animais de rua, porém ainda está em estudo, e oferece possibilidade de otimização deste procedimento de esterilização, associando-o a sistema polimérico para liberação controlada para garantir efeito estéril prolongado.

## **4 METODOLOGIA**

Nesta seção foram apresentados os materiais e equipamentos necessários à execução da pesquisa, bem como as etapas para desenvolvimento e posterior caracterização de sistema polimérico hidrogel a base de PVA contendo carga ZrP modificada com oligoeteramina (mZrP) para veiculação de gluconato de zinco, princípio ativo esterilizante.

### **4.1 MATERIAIS**

Os materiais que foram utilizados nesta tese estão listados a seguir:

- Poli(álcool vinílico), 99% hidrolisado, procedência Sigma-Aldrich
- Ácido fosfórico (H3PO4) 85% P.A., procedência Vetec
- Oxicloreto de zircônio hidratado (ZrOCI2.8H2O) P.A., procedência Vetec
  Oligoeteramina (JeffamineTM M600), procedência Sigma-Aldrich
- Tetraborato de sódio decahidratado (Bórax), procedência Sigma-Aldrich
- Ácido cítrico 99%, procedência Sigma-Aldrich
- Gluconato de zinco, procedência Diet Import S.A., Lisbon
- Água deionizada

### 4.2 EQUIPAMENTOS

Os equipamentos necessários à execução das análises do trabalho estão relacionados a seguir, estando localizados no IMA/UFRJª e no CETEM/UFRJ<sup>b</sup>

- Difratômetro de raios-X Rigaku Miniflex, modelo DMAX 2200<sup>a</sup>;
- Espectrômetro de FTIR- Varian, modelo Excalibura;
- Microscópio eletrônico de varredura FEI QUANTA 400<sup>b</sup> ;
- Analisador termogravimétrico TA, modelo Q500ª ;
- Calorímetro diferencial de varredura (DSC) Q1000, TA Instrument a;
- Espectrofotômetro UV-Visível, UV-2600 SHIMADZU<sup>a</sup>;
- Espectrômetro de RMN de baixo campo Maran Ultra 23

## 4.3 PREPARAÇÃO E MODIFICAÇÃO DA CARGA

#### 4.3.1 Síntese do fosfato de zircônio

A síntese do fosfato de zircônio lamelar foi realizada pelo método de precipitação direta. O sistema é constituído de um balão de 3 bocas, condensador de refluxo, placa de aquecimento, termômetro e agitador mecânico. Ao balão, sob agitação, foi adicionada uma solução de ácido fosfórico 12M e oxicloreto de zircônio na proporção Zr/P = 18, mantendo em refluxo a temperatura de 110°C por 24 horas. Após este tempo, o material obtido foi centrifugado e lavado sucessivas vezes utilizando água deionizada até que o pH da água de lavagem fosse aproximadamente 5,0 (pH da água utilizada). O fosfato de zircônio obtido foi congelado a -80°C durante 24 horas e liofilizados durante 4 dias (BRANDÃO,2006; RAMIS, 2007; MENDES, SILVA e LINO,2012).

### 4.3.2 Modificação do fosfato de zircônio por oligoeteramina

A modificação da carga (ZrP) foi conduzida adicionando-se solução etanólica de oligoeteramina (jeffamina) à solução etanólica de ZrP, em proporções Oligoeteramina: ZrP de 1:1 e 2:1, sob agitação mecânica, mantendo à temperatura ambiente, por 24h. Os produtos foram nomeados **mZrP 1:1** e **mZrP 2:1**, respectivamente.

## 4.4 INCORPORAÇÃO DO PRINCÍPIO ATIVO À CARGA

A incorporação do princípio ativo (**gluconato de zinco**) à carga modificada foi realizada através da mistura de soluções. À solução etanólica da carga modificada foi adicionada a solução etanólica do gluconato de zinco, à temperatura ambiente, sob agitação, por 24h. Os produtos resultantes foram denominados **ZrP-ZnG**, **mZrP 1:1-ZnG** e **mZrP 2:1- ZnG**.

## 4.5 PREPARAÇÃO DOS COMPÓSITOS

#### 4.5.1 Incorporação da carga modificada ao poli(álcool vinílico)

A obtenção do compósito foi realizada através da mistura das soluções PE-REIRA (2010). À solução aquosa a 10% de poli(álcool vinílico) (PVA), preparada a 60 °C, sob agitação constante, foi adicionada a solução etanólica da carga modificada na proporção 0,5, 1 e 2%. A mistura foi mantida em contato à temperatura ambiente, sob agitação, por 24h. Após este tempo, parte da solução foi vertida sobre uma placa de Petri para a evaporação do solvente e formação de filme. A outra parte foi reservada para a etapa de formação de ligação cruzada com agente de reticulação. O filme obtido foi caracterizado por técnicas convencionais.

## 4.6 OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS HIDROGÉIS

#### 4.6.1 Obtenção dos hidrogéis por reticulação química

Visando a liberação controlada, a formação do hidrogel polimérico foi conduzida se adicionando à solução de aguosa de PVA uma solução aguosa de agente reticulante - borato de sódio (Na<sub>2</sub>B<sub>4</sub>O<sub>7</sub>·10H<sub>2</sub>O), (B), conhecido como bórax e/ ou tetraborato de sódio, e de ácido cítrico, (AC). Foram empregadas duas concentrações de PVA em água, a 5 e 10%. Tanto a variação de concentração da solução de bórax quanto do ácido cítrico visou avaliar a influência dos agentes de reticulação na formação de ligação cruzada na matriz de PVA, conforme relatado na literatura sobre o assunto LEITE(1996), COSTA (1996), MARTINS (2006), EVANGELISTA et al., (2010) e COELHO(2012). Ambos os agentes foram utilizados em soluções aquosas nas proporções PVA/B e PVA/AC de 3:1 e 10:1, representando 25% e em torno de 10%, respectivamente. A mistura foi mantida sob agitação, à temperatura ambiente, por 4horas e 24 horas, respectivamente. Após este tempo, o meio reacional foi vertido sobre uma placa de Petri, visando a evaporação da água até que um hidrogel consistente fosse formado. Os hidrogéis compósitos PVA/ZrP e PVA/mZrP foram obtidos nas mesmas condições. É importante frisar que os hidrogéis foram preparados na ausência e na presença de gluconato de zinco. Como ilustração, a Figura 56 apresenta fotografia de um hidrogel PVA/B e também a representação esquemática da formação de ligação cruzada entre a matriz de PVA e o bórax (MARTINS, 2006).
**Figura 56.** Fotografia do hidrogel PVA/B (a) e representação esquemática da formação de ligação cruzada no hidrogel PVA/Borato



(a)

Fonte: elaborado pelo autor.

#### 4.6.2 Obtenção dos hidrogéis por reticulação física

A reticulação física para obtenção de hidrogel físico de PVA foi realizada a partir dos ciclos de congelamento/descongelamento sucessivos (freezing-thawing), segundo o procedimento utilizado por PEPPAS (1975), PEREIRA (2010) e HONG *et al.*, (2014). Neste, solução de PVA é disposta em placa de petri para resfriamento em freezer a -10°C aproximadamente por 24h, sendo em seguida descongelado por 1h a temperatura ambiente, terminando 1 ciclo. Este procedimento é repetido por mais 4 vezes, submetendo o hidrogel investigado a 5 ciclos de congelamento/resfria-mento.

Segundo PEREIRA, (2010), a formação de hidrogéis físicos de PVA ocorre devido à formação de cristalizações (Figura 57). O produto final não apresenta qualquer grau de toxicidade e ainda apresenta uma elevada resistência mecânica, elasticidade e intumescimento (*swelling degree*). A técnica foi descrita inicialmente por PEPPAS(1975) e desde então, tem sido usada na síntese de hidrogéis. São muitos os fatores envolvidos, como o número de ciclos, temperaturas de congelamento e descongelamento ou a adição de solventes. Todas estas variáveis influenciam a estrutura final que, por sua vez, influencia as propriedades dos hidrogéis.

Figura 57. Representação esquemática da formação de reticulações de PVA formadas POR processo de congelamento/descongelamento



Fonte: PEREIRA, 2010.

### 4.6.3 Incorporação do fármaco nos hidrogéis

Para incorporação do fármaco no hidrogel de PVA utilizou-se mistura de solução de PVA e solução de ZnG, junto a solução de agente reticulante, para o gel químico, enquanto que para os géis físicos, a mistura de solução de PVA e solução de ZnG foi submetida a ciclos de congelamento/resfriamento. Segundo GUPTA et al., (2002) e KIM(2008), existem basicamente dois métodos para incorporação de fármacos nos hidrogéis, sendo que no primeiro método o polímero é misturado com a droga e o agente reticulante, permitindo assim a reticulação e a captura da droga na matriz, conforme demonstrado na Figura 58. No segundo método o hidrogel pré-formado é submetido ao inchamento com uma solução contendo o fármaco e em seguida submetido a secagem para obtenção do dispositivo.



Figura 58. Representação esquemática dos passos envolvidos na reticulação e incorporação da droga no hidrogel

Fonte: GUPTA, et al., 2002.

#### 4.7 CARACTERIZAÇÃO DAS CARGAS E DOS COMPÓSITOS

A carga e os nanocompósitos foram caraterizados por técnicas convencionais visando obter informação quanto à estrutura química, estabilidade térmica, relaxamento molecular, mobilidade molecular, morfologia, dispersão de carga, intercalação (gluconato de zinco e polímero), grau de reticulação, dentre outras.

Para melhor explanação dos resultados para os compósitos e simplificação do resultado global, foram selecionados, para avaliar a presença do gluconato de zinco nos compósitos, apenas os resultados dos compósitos com a proporção intermediária de carga (1%), sendo então **PVA/carga (1%)- ZnG**, sendo proporção ZrP:ZnG de 1:1.

#### 4.7.1 Termogravimetria/termogravimetria derivativa (TG/DTG)

A análise termogravimétrica foi realizada em equipamento TA Instrument modelo Q500, visando avaliar a estabilidade térmica dos materiais. A análise foi realizada entre 30-700 °C, a 10 °C/min, sob atmosfera de nitrogênio, permitindo avaliar as temperaturas de degradação inicial e máxima, respectivamente, T<sub>onset</sub> e T<sub>max</sub>.

## 4.7.2 Calorimetria de Varredura Diferencial (DSC)

A calorimetria de varredura diferencial (DSC) foi realizada em equipamento TA Instrument modelo Q1000 visando determinar as propriedades calorimétricas dos materiais. Foram realizados três ciclos térmicos. No primeiro, a amostra foi aquecida de 30 a 300 °C, a 10° C/min, sob atmosfera de nitrogênio, sendo mantido nesta temperatura por 2 minutos, para a eliminação da história térmica. Em seguida, um ciclo de resfriamento controlado foi conduzido (de 300 até 30°C, a 10°C/min). Finalmente, um segundo aquecimento foi realizado nas mesmas condições do ciclo inicial. A temperatura de fusão ( $T_m$ ) foi medida considerando a curva do segundo aquecimento. A temperatura de cristalização no aquecimento ( $T_{ch}$ ) foi determinada no ciclo de resfriamento. A entalpia de fusão ( $\Delta H_f$ ) foi usada para o cálculo do grau de cristalinidade ( $X_c$ ), levando-se em consideração a entalpia de fusão do PVA 100% cristalino (138,6 J.g<sup>-1</sup>) (PEPPAS e MERRILL, 1976).

#### 4.7.3 Espectroscopia de absorção no Infravermelho (FTIR)

A análise de FTIR foi feita em equipamento PerKin Elmer para caracterização estrutural dos materiais. Carga e filme do hidrogel foram avaliados com o uso do acessório de reflectância total atenuada (ATR) na região de 4000-400 cm<sup>-1</sup>, 50 varreduras e 4cm<sup>-1</sup> de resolução.

#### 4.7.4 Difratometria de raios-X a altos ângulos (XRD)

A difratometria de raios-X foi empregada para a avaliação da estrutura cristalina e dos parâmetros de rede dos materiais, em equipamento Rigaku, modelo Miniflex, empregando a radiação de CuK $\alpha$ , com comprimento de onda (1,5418Å), filtro de Ni, com tensão 20 KV e corrente de 20 mA, com 20 entre 2-50°. Quando possível, a distância interplanar foi avaliada utilizando a equação de Bragg (Equação 1), (MENDES, L. C., 1994, p. 62).

 $\mathbf{n} \ \lambda = 2 \ \mathbf{d}_{\mathsf{hkl}} \, \mathsf{sen} \, \boldsymbol{\theta} \tag{1}$ 

onde:

n - ordem de difração;  $\lambda$  -  $\lambda_{Cu}$  =1,5418;  $d_{hkl}$  - espaçamento interplanar;  $\theta$  - ângulo de difração.

#### 4.7.5 Microscopia eletrônica de varredura (SEM)

A observação por SEM foi realizada em microscópio eletrônico de varredura FEI QUANTA 400, com feixe de elétrons de 15 kV, magnitudes de 2000 a 100000 vezes. Pela técnica foi possível observar a morfologia da carga antes e após a modificação química.

#### 4.7.6 Ressonância magnética nuclear de baixo campo (<sup>1</sup>HLFNMR)

Tanto em alto campo quanto em baixo campo, a ressonância magnética nuclear (RMN) é uma importante ferramenta para determinação da composição e constituição química, mobilidade molecular, configuração de compostos orgânicos e

inorgânicos. Recentemente, o RMN de baixo campo de hidrogênio tem sido utilizado para avaliar a organização estrutural molecular e dinâmica molecular em compósitos (TAVARES *et al.,* 2009) Neste trabalho, esta técnica foi aplicada para avaliar a relaxometria dos materiais.

A análise relaxométrica foi realizada empregando-se ressonância magnética nuclear de baixo campo de hidrogênio ( $_1$ HLFNMR) em um equipamento de RMN de baixo campo Maran Ultra 23, em intervalos de tempo de 2seg e 40 pontos, a 30 ° C. O tempo de relaxação dos núcleos de hidrogênio foi determinado pela sequência de pulsos de inversão/recuperação. Os resultados foram expressos em termos de tempo de relaxamento (T<sub>1</sub>H) e curvas de domínio.

## 4.8 CARACTERIZAÇÃO DOS HIDROGÉIS

Com o objetivo de simplificação do conjunto de resultados para os hidrogéis formados, foram apresentados apenas os resultados para géis formados a partir de solução de 10% de PVA (m/v) e com proporção PVA\_agente reticulante de 10:1 (aproximadamente 10%), sendo os hidrogéis químicos denominados **PVA-B** e **PVA-AC**, e o hidrogel físico, **PVA-ciclo**.

### 4.8.1 Aspectos visuais dos filmes de PVA e hidrogéis de PVA reticulados

Foram avaliados os aspectos macroscópicos dos filmes compósitos de PVA bem como os hidrogéis de PVA como forma de inferir considerações acerca de suas propriedades, com base no tipo de agente reticulante utilizado, coloração, transparência e flexibilidade.

#### 4.8.2 Determinação do grau de intumescimento dos hidrogéis

O grau de intumescimento do hidrogel foi avaliado segundo a norma ASTM D 570 (que é tecnicamente equivalente à ISO 62:2008). Em triplicata, amostras de espessura e massa semelhantes serão imersas em 100 mL de tampão fosfato – salino (PBS), mantidas à temperatura ambiente, durante 24h, sendo removidas em tempos regulares para pesagem, após retirada do excesso do solvente com auxilio

de papel de filtro. O percentual de intumescimento foi determinado pela seguinte equação: (Equação 2) tendo o valor final como média de três determinações.

Grau de inchamento = 
$$\underline{M_t - M_0} \times 100\%$$
  
 $M_0$  (2)

Onde: *M*trepresenta a massa da amostra intumescida no tempo t, Moà massa inicial da amostra seca.

# 4.8.3 Espectroscopia de absorção no infravermelho (FTIR)

De maneira similar às caracterizações anteriores para carga e compósito, a análise de FTIR foi feita em equipamento PerKin Elmer para caracterização estrutural dos hidrogéis e avaliação da formação de ligações cruzadas.

## 4.8.4 Difratometria de raios-X a altos ângulos (XRD)

De maneira similar às caracterizações anteriores para carga e compósito, a difratometria de raios-X foi empregada para a avaliação da organização e estrutura cristalina dos hidrogéis.

# 4.9 ENSAIOS DE LIBERAÇÃO

O ensaio de liberação foi realizado com o objetivo de estudar a difusao do principio ativo por essa matriz para o meio tampão fosfato salino (PBS) ,e também avaliar a capacidade de barreira protetiva do hidrogel, com posterior dosagem espectrofotométrica do ativo no meio, para quantificação do ativo liberado. Utiliza-se este tampão como forma de aproximar o meio à composição de fluidos corpóreos. Dessa forma, a membrana gel impregnada com solução do gluconato de zinco foi imersa em uma cuba contendo solução tampão, a temperatura controlada de 36,5°C e agitação constante durante o tempo do ensaio, 45 dias.

## 4.10 CONSTRUÇÃO DA CURVA DE CALIBRAÇÃO DE ZnG

A fim de determinar a quantidade de ZnG liberada em tampão PBS, utilizouse o espectrofotômetro UV-2600 SHIMADZU. A absorbância medida significa a quantidade de luz absorvida pela amostra. Uma vez que a correlação entre absorbância e concentração da solução de tampão contendo ZnG não era inicialmente conhecida, foi necessário determiná-la a partir da construção de uma curva de calibração para o ZnG em solução tampão com pH 7,4.

Para tanto, foram preparadas soluções de concentração entre 0,1 e 10 mg/100mL. Estas soluções foram levadas ao espectrofotômetro a fim de medir suas absorbâncias, dentro da validade da lei de Lambert-Beer.(equação 3) Esta lei prevê proporcionalidade entre absorbância e concentração da solução.

A partir da medida de absorbância de soluções de concentração conhecidas, é possível a construção de uma reta de equação geral do tipo **Y=aX + b**, sendo Y a absorbância medida e X a concentração da solução a ser quantificada. A equação reta resultante é a curva de calibração, a partir da qual é possível quantificar a quantidade de ZnG liberada em solução tampão durante o ensaio.

Alíquotas das soluções preparadas foram conduzidas para análise em espectrofotômetro UV-Visível na faixa de número de onda entre 190nm e 700nm (região do ultravioleta e visível) a fim de se obter um espectro. O número de onda de máxima absorbância foi tomado como referência. A partir da medida, foi construída uma curva de calibração. Os valores de absorbância versus concentração foram lançados em gráfico na faixa de 1 a 10 mg/100mL, permitindo a determinação do coeficiente de absortividade, considerando a Lei de Lambert-Beer, descrita pela equação (3). Essa equação estabelece uma relação entre a absorbância de uma solução e a concentração, quando atravessada por uma radiação luminosa.

### $\mathbf{A} = \mathbf{e} \, \mathbf{I} \, \mathbf{c} \tag{3}$

Onde: A= absorbância; e=coeficiente de absortividade; I= distância percorrida pela radiação através da solução; e c=concentração

# 4.11. DETERMINAÇÃO QUANTITATIVA DA LIBERAÇÃO DE ZnG POR ESPECTROSCOPIA NA REGIÃO DO UV-VISÍVEL

Para a quantificação do teor de gluconato de Zinco liberado com o tempo foi aplicada a técnica de absorção na região do ultravioleta-visível (UV/VIS). Alíquotas

de 1 mL foram retiradas do meio de ensaio de difusão, de tempo em tempo (0h, 24h, 48h, 72h, 1 semana, 2 semanas, 21 dias, 1 mês e 45 dias), conduzidas para análise em espectrofotômetro UV-Visível. A absorbância medida encontra correlação com a concentração de princípio ativo liberado no meio a partir da curva de calibração construída para o gluconato de zinco em tampão PBS.



O procedimento completo pode ser representado pelo seguinte fluxograma:

Por sua vez, os ensaios de caracterização podem ser assim esquematizados:



#### **5 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

## 5.1 CARACTERIZAÇÃO DAS CARGAS

Primeiramente, serão apresentadas discussão das análises das cargas, precursora, intercalada, contendo ou não gluconato de zinco.

#### 5.1.1 Análise Termogravimétrica (TGA/DTG)

A Figura 59 mostra as curvas de termogravimetria (TG) (a) e termogravimetria derivativa (DTG) (b), respectivamente da carga pura (ZrP), do gluconato de zinco (ZnG) e do fosfato intercalado com o fármaco (ZrP-ZnG).

Para α-ZrP, três etapas de degradação foram observadas. O primeiro ocorreu entre 100-180 °C (máximo a 138 °C) sendo atribuído à liberação de água intercalada. Uma etapa intermediária em 440-500 °C (máximo a 465 °C) foi relacionado à desidroxilação dos grupos P-OH. O terceiro em torno de 500-600 °C (máximo a 541 °C) foi associada à transformação química do fosfato em pirofosfato.

O gluconato de zinco exibiu três etapas de perda de massa abaixo de 250 °C e uma entre 300 e 350 °C, indicando liberação de água adsorvida e degradação térmica da estrutura orgânica, respectivamente.

Para a amostra da carga contendo o gluconato de zinco (ZrP-ZnG), três etapas de perda de peso foram detectadas e cerca de 78% do gluconato de zinco foi incorporado. O primeiro decaimento de massa a cerca de 140-220 °C (máximo a 189 °C) correspondeu à liberação de água intercalada. A segunda entre 275-375°C (máxima a 319 °C) foi atribuída à degradação da porção das moléculas livres de gluconato de zinco nas lamelas de ZrP. O estágio final de degradação ocorreu entre 400-500 °C (máximo a 463 °C). Este comportamento leva a crer que parte das moléculas de ZnG foram fisicamente ancoradas aos grupamentos P-OH na superficie das lamelas, o que proporcionou um aumento da estabilidade térmica. Este efeito encontra similaridade na literatura quando da adição de agente intercalante ás lamelas de ZrP. (CLEARFIELD,1969; SUN *et al.*, 2005; ORTIZ-AVILA (1985); LU *et.al*, 2009)



Figure 59. Curvas TG(a) and DTG(b) para gluconato de zinco (ZnG) e ZrP, com e sem ZnG

As Figuras 60(a) e (b), 61(a) e (b) e 62(a) e (b) mostram as curvas TG e DTG do precursor ZrP e oligoeteramina intercalada / cargas, e de cada uma das cargas modificadas (mZrP 1:1 e mZrP 2:1, respectivamente) com e sem gluconato de zinco (ZnG). Para as espécies intercaladas por oligoeteramina / ZrP (mZrP 1: 1 e mZrP 2: 1) uma única perda de massa foi observada entre 200 e 360°C (máxima a 315°C e 318°C, respectivamente), referente à perda de aminas intercaladas (nas quantidades de 66% e 82%, respectivamente). Uma pequena perda de massa correspondente à condensação de fosfato entre 500-600°C (máximo a 541°C) foi observada para a curva mZrP 1: 1.

Para a amostra ZrP intercalada contendo o gluconato de zinco, mZrP 1: 1 e mZrP 2: 1, foi observada uma perda de massa entre 160-250°C (máxima a 196°C e 215°C, respectivamente) correspondente à água adsorvida. Para a espécie mZrP 2:

1, observou-se uma perda de peso adicional entre 30-100°C e atribuída a solvente residual. Outra faixa de perda de massa entre 250-400°C (máxima a 334°C para mZrP 1: 1 e 329/355°C para mZrP 2: 1) pode ser associada ao processo de desintercalação térmica e decomposição de materiais intercalados: oligoeteramina e gluconato de zinco. Para as amostras de ZrP organomodificadas contendo gluconato de zinco não foi detectado nenhum processo de degradação referente ao fosfato. Além disso, devido ao baixo teor de aminas e gluconato de zinco detectado (54% para mZrP 1: 1 e 79% para mZrP 2: 1), é provável que não tenha ocorrido queima completa da porção orgânica. O mesmo foi relatado por ORTIZ-AVILA (1985) e BESTAOUI *et al.*,2006.

Figure 60. Curvas TG(a) e DTG(b) do precursor ZrP, oligoeteramina(jeffamina) e ZrP modificadas (mZrP 1:1 e mZrP 2:1)



**Figure 61.** Curvas TG(a) and DTG(b) para gluconato de zinco (ZnG) e carga modificada mZrP 1:1, com e sem ZnG

#### Figure 62. Curvas TG(a) and DTG(b) para gluconato de zinco (ZnG) e mZrP 2:1, com e sem ZnG

## 5.1.2 Calorimetria de varredura diferencial (DSC)

A Figura 63 mostra as curvas calorimétricas referentes ao segundo aquecimento das amostras. A curva de ZrP não apresentou transições exotérmicas ou endotérmicas ao longo da faixa de temperatura analisada. O gluconato de zinco exibiu um pico endotérmico em torno de 121 °C, atribuído à água adsorvida. Para a amostra de ZrP-ZnG, um pequeno pico endotérmico em torno de 121 °C foi observado e associado à água adsorvida (interlamelar). A possibilidade de permanência de água adsorvida induz a concluir o favorecimento da inserção do gluconato de zinco nas lamelas do ZrP.



**Figure 63.** Curvas calorimétricas (2º aquecimento) para gluconato de zinco(ZnG) e ZrP, com e sem ZnG

As curvas calorimétricas de fosfato de zircônio, precursor (ZrP) e fosfato intercalado por oligoetramina (mZrP 1: 1 e mZrP 2: 1), com e sem gluconato de zinco (ZnG), no segundo ciclo de aquecimento foram plotadas na Figura 64. Apenas mZrP 2: 1 apresentou pico endotérmico em torno de 100° C, atribuído à água adsorvida. O gluconato de zinco mostrou um pico endotérmico a 121 ° C, que também estava associado à água adsorvida.





5.1.3 Difratometria de raios-X a altos ângulos (XRD)

Os padrões de difração da carga precursora ZrP, ZnG e ZrP-ZnG são mostrados na Figura 65. O ângulo 2θ do plano hkl do ZrP apareceu em 11,9° (espaçamento correspondente a 7,4 Å) e estão de acordo com BESTAOUI *et al.* e CONS-TANTINO *et al.* Uma série de ângulos de difração foi observada para o gluconato de zinco. O difratograma tem grande semelhança com o estudo relatado por DING *et al.* na preparação de gluconato de zinco com diferentes nanoestruturas. Para ZrP-ZnG, mudanças significativas foram notadas. O ângulo de difração do plano hkl do α-ZrP foi deslocado para um valor inferior (11,5°) e o espaçamento ligeiramente aumentado (7,7 Å). Até certo ponto, as interações interlamelares foram enfraquecidas. Houve alterações substanciais dos ângulos de difração do gluconato de zinco. Todos os ângulos abaixo de 10° e aquele em torno de 17° desapareceram. O ângulo em torno de de 22-23° diminuiu drasticamente. As mudanças no arranjo das moléculas de gluconato de zinco evidenciaram sua inserção nas lamelas de ZrP ( conforme ilustração na Figura 66) e que alguma interação física entre as entidades hóspede e hospedeira pode ter ocorrido. Os resultados estão de acordo com a análise TG / DTG.



Figura 65. Difratogramas de DRX para ZnG e α-ZrP com e sem ZnG

Figura 66. Representação esquemática de intercalação do ZrP por gluconato de zinco(ZnG)



Para o oligômero de éter-amina, bandas de absorção a 2,972; 2.931 e 2,873 cm<sup>-1</sup>; 1,460 cm<sup>-1</sup>; 1,108 e 1,016 cm<sup>-1</sup> foram respectivamente designadas como

estiramento de CH, estiramento de CH<sub>2</sub> e estiramento de C-O-C de grupos de etileno e óxido de propileno (BESTAOUI, SPURR, CLEARFIELD, 2006).

Os padrões de XRD de ZrP de acordo com o teor de oligoeteramina são mostrados na Figura 67. O ângulo de difração 20 em 11,9 foi associado ao plano basal de ZrP (correspondendo a um espaçamento interlamelar de 7,4 Å). Tanto este ângulo de difração quanto os demais detectados no difratograma de ZrP estão de acordo com BESTAOUI *et al.*, 2005; CONSTANTINO e MARMOTTINI, 1993 para este fosfato tetravalente.

Os resultados de ZrP modificados evidenciam ligeiro deslocamento do ângulo de difração do plano hkl para valores mais baixos e novos ângulos de difração 20 emergindo em torno de 1,5; 3,1; 4,5; 4,6; 6,1; 7,6; 7,8; 9,2; 11,5; independente da relação amina: fosfato, o que sugere aumento da distância interlamelar, de acordo com a lei de Bragg, como mostrado na Tabela 1. Por isso,há evidências de aumento do espaçamento entre as lamelas do ZrP devido a penetração bem sucedida da oligoeramina nas galerias do fosfato lamelar. O padrão de difração da oligoetilamina apresentou um grande halo representativo de um material amorfo.

carga	espaçamento interlamelar ( Å)	
ZrP	7,4	
mZrP 1:1	$d_1=58,8$ $d_2=28,5$ $d_3=19,7$ $d_4=14,5$ $d_5=11,6$ $d_6=9,6$ $d_7=7,5$	
mZrP 1:2	$d_1=58,8$ $d_2=28,5$ $d_3=19,2$ $d_4=14,5$ $d_5=11,3$ $d_6=7,7$	

Tabela 4- Espaçamento interlamelar na carga ZrP em função do teor de oligoeteramina

Figura 67. Difratogramas de DRX para as cargas em função do teor de oligoeteramina



Os padrões de XRD do ZrP precursor e das cargas intercaladas (mZrP1:1 e mZrP 2:1), com e sem gluconato de zinco, são mostrados na Figura 68 e 69, respectivamente. Para os difratogramas de ZrP / oligoetheramina / ZnG, foi observado o deslocamento do ângulo de difração correspondente ao plano de hkl. É interessante notar que todos os ângulos de difração abaixo de 10º não foram detectados. Os resultados indicam que a incorporação de gluconato de zinco em ZrP / oligoetheramina na promove a esfoliação parcial de ZrP.

Figura 68. Difratogramas de DRX para mZrP 1:com e sem ZnG



Figura 69. Difratogramas de DRX para mZrP 2:1 com e sem ZnG



Uma visão global de todos os padrões de difração (Figura 70) permitem ampla avaliação comparativa e confirma a estrutura intercalada/esfoliada como resultado da adição de oligoeteramina e também por gluconato de zinco.

Figura 70. Difratogramas de DRX para ZrP e ZrP modificados, com e sem ZnG



# 5.1.4 Espectroscopia de absorção no Infravermelho (FTIR)

As Figuras 71(a) e (b) mostram os espectros de FTIR das amostras. Para ZrP, bandas de absorção a 3595 e 3511 cm<sup>-1</sup> foram atribuídas a molécula de água (H-O-H) e a ligações de hidrogênio de grupamentos P-OH. (DIAS *et al.*, 2013) A absorção a 3153 cm<sup>-1</sup> foi reconhecida como ligação de hidrogênio do grupo H-O-H e P-OH. O pico de absorção em 1617 cm<sup>-1</sup> também foi associado à moléculas de água intercamada. As bandas de absorção em 1075, 1050 e 968 cm<sup>-1</sup> foram relacionadas aos modos vibracionais do grupamento  $PO_4^{3-}$  enquanto a absorção em torno de 594 cm<sup>-1</sup> foi considerada como vibração da ligação Zr-O (PRETSCH, 2009; HAJIPOUR e KARIMI, 2014)

O gluconato de zinco é um sal orgânico que se alterna entre 2 conformações (conforme Figura 72, esquema discutido mais adiante). Acima de 3000 cm<sup>-1</sup>, seu espectro apresentou uma ampla faixa de absorção relacionada à ligação de hidrogênio da água e grupos OH do gluconato de zinco. Duas absorções em 2927 e 2839 cm<sup>-1</sup> foram designadas como alongamento da ligação C-H. ISHIOKA *et al.* em seu estudo sobre os espectros vibracionais e estruturas de acetato de zinco e estearato de zinco destacaram que duas bandas de absorção em 1500-1600 cm-1 estavam associadas ao modo de coordenação do grupo carboxilato. Neste trabalho, duas bandas de 1597 e 1541 cm<sup>-1</sup> também foram notadas.

**Figure 71.** Espectros IR do ZrP precursor, gluconato de zinco(ZnG) E ZrP-ZnG; destaque na região entre 4000 e 2600cm<sup>-1</sup>(a) e região entre 2000-600cm<sup>-1</sup>(b)





Por analogia, eles foram atribuídos ao alongamento assimétrico do grupo carboxilato e relacionado ao modo de coordenação das porções zinco e gluconato. Outra faixa relacionada ao alongamento simétrico do ânion carboxilato foi encontrada em torno de 1.429cm<sup>-1</sup>. As bandas em 1199; 1160; 1095; 1056 e 1025 cm<sup>-1</sup> diziam respeito ao estiramento da ligação C-O e alongamento assimétrico da ligação O-C-C. Da mesma forma como registrado na literatura utilizada, as bandas em 896, 696 e 653 cm-1 foram respectivamente associadas à deformação vibracional, deformação angular e fora do plano do grupo carboxilato (ISHIOKA *et al.*,1998; PRETSCH,2009).

O espectro de FTIR de ZrP-ZnG é apresentado na Figura 71. Na região espectral em 4000-3000 cm<sup>-1</sup>, os espectros de FTIR de ZrP contendo gluconato de zinco mostram bandas de absorção a 3593 e 3511 cm-1 relacionadas com OH livre, e também banda larga correspondente ao grupo P-OH da combinação de ZrP com o grupo OH presente na estrutura do gluconato.

Embora as bandas de 3593 e 3511 cm<sup>-1</sup> tenham aparecido, suas intensidades diminuíram. De fato, a razão de absorbâncias entre essas bandas com relação a uma banda invariável a 661 cm<sup>-1</sup> diminuiu (Tabela 5). Esta diminuição foi compreendida como a substituição da água entre camadas pelo ZnG após a intercalação. Esta é também uma evidência da interação entre o ZrP / ZnG. Bandas de absorção em 2930 e 2852 cm<sup>-1</sup> foram assinadas para alongamento de C-H como previamente marcado Além disso, a presença de ZrP induziu alterações nas bandas carboxilato do sal orgânico. Bandas de absorção em 1597 e 1541 cm<sup>-1</sup> permaneceram, mas a intensidade foi menor, possivelmente devido à mudança na forma de coordenação do grupo carboxilato com Zn<sup>2+</sup> promovida pela presença de ZrP. É razoável supor que a ligação entre o grupo carboxilato e o íon Zn<sup>2+</sup> estava de alguma forma associada, e a presença de ZrP, particularmente pelo seu agrupamento POH, promoveu mudança estrutural no gluconato.

Mais uma vez, houve evidências de interação entre o grupo P-OH da carga e as hidroxila do ZnG., formando uma associação detectada na faixa de 4000-3000cm<sup>-1</sup>. Além disso, a absorção em 968 cm<sup>-1</sup> (vibração do P-OH) apresentou redução acentuada da intensidade do pico. Estas observações permitem enfatizar dois aspectos. As moléculas de ZnG entraram nas lamelas de α-ZrP. Em certa medida, o modo de coordenação original do ZnG foi provavelmente alterado. É razoável supor que os grupamentos hidroxila do ZnG ligados ao carbono adjacente do grupo carboxilico podem ter interagido com grupos P-OH da carga, o que desfaz a estrutura coordenada original do gluconato de zinco. Esta alteração está esquematicamente ilustrada nas Figuras 72 e 73. Na região espectral entre 1300-900 cm<sup>-1</sup> observou-se alteração da intensidade das bandas de ZrP devido à presença de gluconato de zinco, reforçando a hipótese de interação entre ZrP e gluconato de zinco. Os resultados do infravermelho sugerem fortemente que a intercalação do ZnG foi alcançada com sucesso.

A Figura 74 mostra os espectros de FTIR do precursor lamelar ZrP e do ZrP intercalado por oligoeteramina nas razões Oligoeteramina:ZrP 1:1 e 2:1 (mZrP 1: 1 e mZrP 2: 1). Da mesma forma que nas análises anteriores, Para ZrP, na região cerca de 3000 cm<sup>-1</sup>, bandas de absorção a 3.595 e 3.511 cm<sup>-1</sup> foram atribuídas à hidroxila livre do grupo P-OH enquanto que a 3.153 cm<sup>-1</sup> foi reconhecida como ligação de hidrogênio entre HOH e P-OH. Na faixa entre 1300-900 cm<sup>-1</sup>, bandas de absorção em torno de 1.237 1.075; 1.050 e 968 cm<sup>-1</sup> diziam respeito aos modos vibracionais das ligações P=O, P-O e P-OH (PRESCHT).

Figura 72. Representação esquemática da coordenação do grupamento carboxilato do gluconato de zinco (ZnG)



Figura 73. Ilustração da suposta interação entre grupamentos hidroxilas do ZnG e da carga



Razão bandas variável/constante	Razão entre absorbâncias	
	ZrP	ZrP-ZnG
3,593/661	0,91	0,45
3,511/661	0,55	0,45

Tabela 5- Razão entre as intensidades das absorções em 3,592 e 3,510 cm<sup>-1</sup> em relação à 661 cm<sup>-1</sup>como forma de presumir reação entre ZrP e ZnG

O oligômero de éter-amina apresentou bandas de absorção em 2.972; 2.931 e 2.873 cm<sup>-1</sup> relacionados ao estiramento de vibrações C-H. As bandas de absorção acentuada em 1.108 e 1.016 cm<sup>-1</sup> foram relacionadas à ligação C-O-C de cadeias de óxidos de etileno e propileno. Semelhanças foram observadas para todas os ZrP lamelares modificados.

Para espectros de FTIR das espécies de ZrP modificadas (mZrP 1: 1 e mZrP 2: 1), bandas de absorção em 3595; 3,511 cm<sup>-1</sup>; 3.153 permaneceram, mas a intensidade foi menor para a amostra cuja razão m: ZrP foi de 2: 1. O oligômero de éter-amina e suas bandas de absorção caracteristicas 2,972; 2.931 e 2.873 cm<sup>-1</sup> foram observados. Absorções em 1,112; 1,074; 1,050; 980 e 968 cm<sup>-1</sup> atribuídas como vibrações das ligações P = O, P-O e P-OH foram deslocadas para números de onda mais baixos. O mesmo ocorreu para as bandas de absorção espectral, estas duas bandas foram sobrepostas por bandas do ZrP lamelar. Além disso, há clara mudança da intensidade de P-OH com a quantidade de oligômero de éter-amina na região espectral de 4.000-3.000 cm<sup>-1</sup>. Observou-se que a relação diminuiu com o aumento da quantidade de intercaladores. Além disso, o teor de água interlamelar diminuiu.

Figura 74. Espectro de infravermelho de oligoeteramina, ZrP precursor e ZrP modificados (mZrP 1:1 e mZrP 2:1)



Como anteriormente apontado, o espectro de FTIR do gluconato de zinco apresentou, na região acima de 3.000 cm<sup>-1</sup>, uma banda larga atribuída à associação dos grupos OH de gluconato de zinco. Bandas de absorção em 2927 e 2839 cm<sup>-1</sup> foram assinaladas como modos vibracionais CH (alongamento de CH). O alongamento assimétrico do grupo carboxilato foi observado em 1597 e 1541 cm<sup>-1</sup>, de acordo com a literatura revisada (ISHIOKA *et al.*, 1998). Essas duas bandas de absorção são atribuídas a duas diferentes formas de coordenação do grupo carboxilato (figura 75). As bandas de absorção a 1429 cm<sup>-1</sup> foram detectadas como estiramento simétrico do ânion carboxilato. As bandas de absorção em 1199, 1160, 1095,1056 e 1025 cm<sup>-1</sup> diziam respeito ao estiramento da ligação C-O e alongamento assimétrico das ligações O-C-C, respectivamente (PRESCHT, 2009). Outras bandas de absorção em 896, 696 e 653 cm<sup>-1</sup> também foram associadas ao grupo carboxilato, respectivamente às deformações vibracionais do grupo carboxilato.

Os espectros de FTIR de oligoeteramina / ZrP (1: 1) com e sem gluconato de zinco são mostrados na Figura 76. Na região espectral 4000-3000 cm<sup>-1</sup> para mZrP (1: 1) com gluconato de zinco, o espectro se assemelha ao de gluconato de zinco. Entre 3000 e 2500 não há absorções definida. Ou seja, ocorre provável sobreposição entre modos vibracionais de diferentes grupos e ligações (PRETSCH, 2009). Os modos vibracionais do grupo carboxilato em 1597 e 1541 cm<sup>-1</sup> permane-

ceram inalterados. As absorções entre 1300-900 cm<sup>-1</sup>, em 1070, 1044 e 964 cm<sup>-1</sup> foram deslocadas para 1087, 1047 e 983 cm<sup>-1</sup> e uma nova banda de baixa intensidade emergiu a 1031 cm<sup>-1</sup>, devido a interação entre ZnG e mZrP 11. Como não foi observada nenhuma alteração nas absorções da porção carboxilato, é razoável supor que a interação entre o gluconato de zinco e a carga intercalada mZrP 11 tenha ocorrido entre os hidroxilatos do gluconato e a porção de óxido de etileno da oligoeteramina



00

ŌН

ŌН

Zr

Figura 75. Representação esquemática do possível efeito do ZrP na estrutura do ZnG

Figura 76. Espectros no IR para carga mZrP (1:1),com e sem ZnG

Zr



Espectros de FTIR para carga intercalada mZrP 2: 1, com e sem gluconato de zinco, são mostrados na Figura 77. A faixa espectral entre 4000-3000 cm<sup>-1</sup> para espectro de oligo-eteramina / ZrP (2: 1) com gluconato de zinco, se assemelha ao espectro de gluconato de zinco nesta região. Entre 3000 e 2500 cm<sup>-1</sup>, o espectro tem semelhança com oligoeteramine / ZrP. A presença de gluconato de zinco é também evidenciada pelo aparecimento das absorções em 1597 e 1541 cm<sup>-1</sup> relacionadas com o alongamento assimétrico do grupo carboxilato. Entre 1500 e 1250 cm<sup>-1</sup>, o espectro tem semelhança com oligoetheramina / ZrP, e na faixa de 1250 e 900 cm<sup>-1</sup>, o espectro tem semelhança com oligo-eterina / ZrP, e na faixa de 1250 e 900 cm<sup>-1</sup>, o espectro tem semelhança com oligo-eterina / ZrP (1: 1) com o gluconato de zinco. Variação de intensidade e número de onda revelou alguma interação entre a ZrP modificada e o gluconato de zinco.



5.1.5 Microscopia Eletrônica de varredura (SEM)

As Figuras 78 e 79 apresentam as imagens de SEM do α-ZrP e ZrP-ZnG, respectivamente. Para ZrP, observa-se morfologia típica para compostos lamelares. Mistura de plaquetas pseudo-hexagonais e arredondadas foram produzidas, semelhante ao observado em MENDES et al., (2014), YUE et al., (2017) e MARIANO(2018) A borda arredondada de algumas folhas pode ser uma indicação de que sua cristalinidade ainda não é muito alta, como registrado anteriormente (SUN et al., 2005). Para ZrP-ZnG, a imagem é semelhante à de ZrP, mas agregados de ZnG com diferentes dimensões são distribuídos desordenadamente entre as plaquetas e na superfície do fosfato. Assim, a entrada do ZnG no material hospedeiro foi registrada corroborando a hipótese das análises anteriores. Os resultados sugerem boa dispersão do ZnG tanto na superfície quando no espaço interlamelar da carga. Para as cargas modificadas, houve uma grande aglomeração entre as partículas, provavelmente devido à consistência pastosa da amostra, dificultando a observação dos efeitos da adição de oligoeteramina na carga. Isto está evidenciado na Figura 80.



Figura 78. Fotomicrografias SEM α-ZrP

Figura 79. Fotomicrografias SEM ZrP-ZnG





Figura 80. Fotomicrografias SEM de mZrP1:1

## 5.1.6 Ressonância magnética nuclear de baixo campo (<sup>1</sup>HLFNMR)

A Figura 81 mostra as curvas de domínio de ZrP puro, ZnG e ZrP-ZnG, respectivamente. Os domínios de relaxamento do ZrP mostraram dois intervalos de relaxamento. O primeiro ficou em torno de 7x10<sup>2</sup>-2x10<sup>4</sup> ms enquanto o segundo na proximidade de 8x10<sup>4</sup>-3x10<sup>6</sup> ms, similar aos domínios encontrados por MENDES *et al.*, 2012 e LINO *et al.*, 2015. É razoável considerar que os átomos de hidrogênio ligados às moléculas de água devem ter menor tempo de relaxamento. Com base nisso, supõe-se que o primeiro intervalo de relaxamento representa a mobilidade molecular das moléculas de água intercalares livres e aquelas ancoradas fisicamente ao grupo P-OH do ZrP, ou ainda relaxamento de hidrogênio do grupo P-OH ligado à água. O segundo pico pode ser atribuído ao relaxamento de hidrogênio do P-OH li-vre, da ponta até o centro das lamelas de ZrP. Para ZnG, a curva de relaxação apresentou um pico em torno de 5x10<sup>3</sup>-7x10<sup>3</sup> ms associado ao relaxamento de hidrogênio de hidrogênio de hidrogênio do grupo P-OH li-vre, da ponta até o centro das lamelas de ZrP. Para ZnG, a curva de relaxação apresentou um pico em torno de 5x10<sup>3</sup>-7x10<sup>3</sup> ms associado ao relaxamento de hidrogênio do grupo P-OH li-vre, da ponta até o centro das lamelas de ZrP. Para ZnG, a curva de relaxação apresentou um pico em torno de 5x10<sup>3</sup>-7x10<sup>3</sup> ms associado ao relaxamento de hidrogênio do grupo P-OH li-vre, da ponta até o centro das lamelas de ZrP. Para ZnG, a curva de relaxação apresentou um pico em torno de 5x10<sup>3</sup>-7x10<sup>3</sup> ms associado ao relaxamento de hidrogênio do grupo P-OH li-vre, da ponta até o centro das lamelas de ZrP. Para ZnG, a curva de relaxação apresentou um pico em torno de 5x10<sup>3</sup>-7x10<sup>3</sup> ms associado ao relaxamento de hidrogênio do grupo P-OH li-vre, da ponta até o centro das lamelas de ZrP.

zinco. A curva de relaxamento ZrP-ZnG é diferente do ZrP puro. Três picos de relaxamento acentuados foram notados. O pico localizado a 2,5x10<sup>3</sup>-7x10<sup>3</sup> ms foi relacionado ao relaxamento de hidrogênio das moléculas de água. O amplo pico intermediário (3x10<sup>4</sup>-5x10<sup>5</sup> ms) é mesclado dos ZrP e ZnG, e foi entendido como sendo o resultado da interação física dos grupos P-OH e dos grupos hidroxila ligados ao ZnG. O pico nos maiores tempos de relaxação representou o P-OH livre, onde sua baixa intensidade foi devido à ocorrência da interação parcial dos grupos P-OH e hidroxila ligados na estrutura química do ZnG.

Da mesma forma, o  $\alpha$ -ZrP modificado (Figura 85 para a mZrP 1:1 e Figura 86 para a mZrP 2:1) também apresentou dois picos de relaxamento. Estes picos foram ligeiramente deslocados para valores mais baixos em comparação com o do precursor  $\alpha$ -ZrP.



Figura 81. Curvas de domínio para o ZrP, ZnG e ZrP-ZnG

Ou seja, houve uma redução dos tempos de relaxamento de  $\alpha$ -ZrP por efeito da modificação por oligoeteramina, indicando a ocorrência de reação entre o ácido P-OH (ácido de Brønsted) e o grupo amina (base de Brønsted). A inserção de amina nas lamelas de  $\alpha$ -ZrP criou uma ligação iônica PO<sup>-+</sup><sub>3</sub>HN-[-(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-O)<sub>n</sub>-], reduzindo o empacotamento e assim favorecendo o aumento de mobilidade molecular. Este resultando está em consonância com os trabalhos de MENDES *et al.*, (2014) e MARIANO (2018).



Figura 85. Curvas de domínio para o mZrP 11, ZnG o mZrP11-ZnG

Figura 86. Curvas de domínio para o mZrP21, ZnG e mZrP21-ZnG



# 5.2 CARACTERIZAÇÃO DOS COMPÓSITOS

# 5.2.1 Difratometria de raios-X a altos ângulos (XRD)

As Figuras 87-89 apresentam os difratogramas do PVA, ZrP e ZnG precursores e dos compósitos PVA-ZrP, tendo ZrP com e sem modificação, em diferentes teores. Os difratogramas de DRX de ZrP e ZnG foram analisados minuciosamente na seção em que foram discutidos os resultados da síntese e modificação do ZrP. O padrão de difração do PVA utilizado nesta tese apresentou os planos cristalográficos em (100), (101,110) , (200) e (220), correspondendo aos ângulos de difração 11,2°,20°, 23° e 40°, respectivamente. Esses planos estão em concordância com o reportado na literatura (PARANHOS, 2007; LU *et al.*, 2009;PEREIRA, 2010; YANG *et al.*, 2011; RODRIGUES, 2012)

Na Figura 87 estão dispostos os difratogramas de DRX dos materiais precursores, dos compósitos PVA-ZrP, em diferentes teores de carga e do compósito PVA-ZrP-ZnG. O contato entre o PVA e o ZrP causou alteração no perfil cristalográfico do polímero. À medida que o compósito era enriquecido com a carga os ângulos de difração do PVA diminuíam em intensidade. Em teor mais elevado não foram detectados os ângulos de difração a 11, 23 e 40°. Além disso, em todos os compósitos, foi observado que o ângulo de difração relativo ao plano hkl do ZrP foi ligeiramente deslocado para ângulos mais baixos e demonstrou baixa intensidade. Isto poderia ser indicativo de que inicialmente teria ocorrido a intercalação do PVA entre as galerias do ZrP. A inserção de cadeias de PVA foi se intensificando até que as lâminas de ZrP foram esfoliadas. Dessa forma, em todos os casos, houve a formação de um nanocompósito com estrutura parcialmente intercalada e desordenada, além de esfoliada. Para o compósito PVA-ZrP-ZnG, foi observado alteração nos planos cristalográficos do ZnG; houve alteração de intensidade e surgimento/desaparecimento de ângulos. Houve alteração de intensidade nos ângulos de difração (20 e 23°) do PVA. Também não houve alteração perceptível do plano hkl do ZrP o que poderia ser entendido que a interação do ZnG é maior com o PVA do que com o ZrP.

Em relação aos compósitos preparados com ZrP modificado, em que a razão éter-amina:ZrP foi 1:1 (Figura 88), conforme o teor de mZrP foram detectadas variações no perfil cristalográfico dos compósitos. Com 0,5 e 1% de mZrP, os compósitos apresentaram apenas os ângulos de difração do PVA, podendo-se inferir que o PVA se intercalou nas galerias do mZrP produzindo uma estrutura esfoliada. No compósito contendo 2% de ZrP, em relação ao PVA, apenas o ângulo de difração a 20° foi registrado. Também não foi observado o ângulo de difração do plano *hkl* do ZrP. Ao contrário, uma série de ângulos de difração abaixo de 10° e entre 10-20° foram assinalados. O resultado é indicativo de que estruturas do tipo intercalada/desorganizada e ainda esfoliada poderiam ter sido construídas. Para o compósito PVA-mZrP 1:1-ZnG, foram registrados dois ângulos de difração na região de ângulo maior que 10° e menor que 20°, além do ângulo de difração do PVA, em torno de 20°. Registrese ainda a ausência do ângulo de difração relacionado ao plano *hkl* do ZrP. A congruência desses resultados permitiu intuir que uma estrutura esfoliada foi produzida. O mesmo foi observado por OLIVEIRA (2013) em estudos com PVA/argilas.

Nos compósitos preparados com ZrP modificado, em que a razão éteramina:ZrP foi 2:1 (Figura 89), não foi detectado o ângulo de difração em torno de 12°, relacionado ao plano *hkl* do ZrP. Ângulos de difração maior que 10° e menor que 20° foram observados para os compósitos contendo 0,5 e 2% de mZrP. O compósito contendo 1% de mZrP apresentou apenas o ângulo de difração do PVA. Para o compósito PVA-mZrP-ZnG, o comportamento foi assemelhado ao compósito PVAmZrP, contendo o teor de 0,5% de mZrP. Assim, estruturas intercaladas, intercaladas bem como esfoliadas foram formadas.

A despeito da padrão do compósito PVA-ZrP com ZnG apresentar bastante similaridade com o padrão do ZnG, nos demais compósitos contendo zinco(curvas marrom), a presença da carga e do ZnG não alterou os domínios cristalinos do PVA, com manutenção de seus principais planos cristalinos, apesar da diminuição da intensidade dos respectivos picos. No entanto, há surgimento de dois picos em torno de 14-18° (em destaque nos gráficos), possivelmente representativos do ZnG, que também atua no sistema como agente intercalante das cargas, facilitando inserção das cadeias de PVA nas cargas, resultando em estruturas intercaladas

Resumindo, foi possível intuir que há uma grande interação entre o polímerobase e o ZrP, tanto o precursor quanto os modificados. Praticamente, em todos os compósitos não foi observada a presença do plano *hkl* do ZrP, indicando que além de intercalar, o polímero atuou também como elemento esfoliante. A presença do agente de intercalação do ZrP - oligômero de éter-amina – foi muito importante na inserção da ZnG nas galerias do ZrP. Isto está relacionado à ausência do plano *hkl* do ZrP nos compósitos PVA-mZrP-ZnG. Também foi possível deduzir que estruturas parcialmente intercaladas e desordenadas, além de esfoliadas, estão presentes nos compósitos.



Figura 88. Padrões de difração para compósitos PVA-mZrP 11 e PVA-mZrP 11-ZnG





### 5.2.2 Espectroscopia de absorção no Infravermelho (FTIR)

Nas Figuras 91-93 estão mostrados os espectros na região do infravermelho dos precursores PVA, ZrP, com/sem modificação, e ZnG e também dos compósitos PVA-ZrP, tendo ZrP com e sem modificação, em diferentes teores. A análise dos espectros de FTIR do ZrP, antes e após a modificação, e do ZnG foram registradas em seção anterior nesta Tese. Os espectros para os compósitos PVA/ZrP , PVA/mZrP 1:1 e PVA/mZrP 2:1 estão elencados nas Figuras 91, 92 e 93, respectivamente. O espectro característico do PVA é caracterizado por bandas entre 3550-3050 cm<sup>-1</sup>, 2940,2904, 1420, 1325, 1140,1093 ,918, 840 e 660 cm<sup>-1</sup> correspondendo, respectivamente, às hidroxilas livres/associadas e a ligações de hidrogênio ; estiramento do grupamento CH em CH<sub>2</sub>; estiramento/deformação CH<sub>2</sub>; estiramento/deformação do grupamento C-C-O (COSTA, 2012, RODRIGUES,2012).

Essencialmente, independente do teor de carga, os espectros dos compósitos se apresentaram semelhantes. Este resultado é similar ao estudo de MARIANO (2018) trabalhando com compósitos PP/ZrP. Conforme observado anteriormente, o ZrP apresenta absorções intensas e características dos grupamentos P-OH e PO<sub>3</sub><sup>4-</sup> em 1068, 1028 e 949 cm<sup>-1</sup>. Foram sobrepostas pelas absorções do PVA. Verificouse que a absorção a 1093 cm<sup>-1</sup>, relacionada ao modo vibracional da ligação C-C-O do PVA, apresentou deslocamento para número de onda menor, de 1093 para 1080 cm<sup>-1</sup>, à medida que foi aumentado o teor de carga no compósito. Isto indicaria a ocorrência de interação efetiva entre a carga e o polímero, conforme proposto na Figura 90. Conforme deduzido pela análise de DRX, esta possibilidade de efetiva interação favoreceu a intercalação das cadeias de PVA e posteriormente a delaminação do ZrP.

**Figura 90**. Representação esquemática da possível interação entre o grupamento P-OH do ZrP e grupamentos hidroxila(-OH) do PVA



Fonte: elaborado pelo autor






Figura 92. Espectros no FTIR para compósitos PVA-mZrP 1:1 e PVA-mZrP 1:1-ZnG

Figura 93. Espectros no FTIR para compósitos PVA-mZrP 2:1 e PVA-mZr P 2:1-ZnG



		Tg (°c)	Tc (°c)	Tm (°c)	∆Hf (J/g)	Хс (%)
Compósitos						
	PVA	74,4	199,0	225,6	71,6	51,7
	PVA/ZrP 0,5%	74,8	201,3	225,7	51,7	40,2
PVA/ZrP	PVA/ZrP 1%	73,7	200,9	223,5	57,8	41,7
	PVA/ZrP 2%	73,6	203,6	225,8	69,2	50,0
	PVA/mZrP (1:1) 0,5%	72,7	198,8	225,5	71,5	51,6
PVA/mZrP (1:1)	PVA/mZrP (1:1) 1%	72,2	199,9	225,6	73,1	52,7
	PVA/mZrP (1:1) 2%	76,1	202,3	226,7	67,6	50,0
	PVA/mZrP (2:1) 0,5%	73,4	200,5	225,9	72,3	50,2
PVA/mZrP (2:1)	PVA/mZrP (2:1) 1%	69,1	196,8	221,1	65,5	47,3
	PVA/mZrP (2:1) 2%	74,1	200,1	225,6	67,6	51,6
PVA/ZrP/ ZnG PVA/mZrP/ZnG	PVA/ZrP -ZnG	75,8	200,4	225,7	62,9	45,4
	PVA/mZrP (1:1)- ZnG	76,5	196,8	223,6	46,0	39,1
	PVA/mZrP (2:1)- ZnG	76,3	198,1	225,5	64,6	46,6

#### 5.2.3 Calorimetria de varredura diferencial (DSC)

**Tabela 6**- Parâmetros térmicos para PVA e os compósitos PVA-ZrP,PVA-mZrP, e com ZnG Tm = temperatura de fusão; ΔHm = entalpia de fusão; ΔHf= entalpia de fusão; χc = grau de cristalinidade

A temperatura de transição vitrea ( $T_g$ ), temperatura de cristalização ( $T_c$ ), temperatura de fusão cristalina ( $T_m$ ), entalpia de fusão ( $\Delta H_f$ ) e o grau de cristalinidade ( $X_c$ ) foram determinados e se encontram registrados na Tabela 6. Decidiu-se proceder à avaliação destas propriedades para cada um dos compósitos,

conforme o tipo de carga utilizada. De modo geral, a T<sub>g</sub> nos compósitos contendo ZrP, precursor e modificado, se mostrou praticamente invariável. Ligeiro aumento foi observado nos compósitos. contendo ZnG atribuído à interação entre os grupamentos hidroxila presentes no polímero e no sal de zinco

Em relação à T<sub>c</sub>, foi observado que de modo geral tanto o ZrP precursor quanto o ZrP modificado provocaram um ligeiro aumento desta propriedade. Assim, a carga teria um efeito nucleante, favorecendo de certo modo nucleação heterogênea. Estes resultados estão de acordo com os encontrados por YANG *e colaboradores*(2009) e MENDES *et al.*, 2012. Os valores detectados para os compósitos contendo ZnG foram considerados dentro do erro da medida.

Nos compósitos, independente do tipo de carga e da presença de ZnG, não houve mudança significativa nos valores da temperatura de fusão cristalina.

O grau de cristalinidade foi fortemente afetado nos compósitos contendo ZrP precursor e ZnG, resultando na diminuição desta propriedade. Embora pudesse ter ocorrido certo grau de nucleação heterogênea, promovida pela estrutura ordenada e cristalina do ZrP, o efeito da presença física das cargas na massa de polímero dissolvida dificultou a difusão das cadeias do polímero aos centros de cristalização. Isto teria prejudicado a nucleação homogênea do PVA.

## 5.2.4 Análise Termogravimétrica (TGA/DTG)

Nas Figuras 94-99 estão dispostas as curvas termogravimétricas de perda de massa e das respectivas derivadas. Ressalta-se que as curvas tracejadas representam o compósito com proporção intermediária de PVA/carga (1%) contendo ZnG. Na Tabela 7 estão listados os valores da temperatura inicial de degradação ( $T_{onset}$ ) e da temperatura em que a velocidade de degradação é máxima ( $T_m$ ).

O PVA apresentou T<sub>onset</sub> em 243°C. Duas etapas de perda de massa foram observadas. A primeira em torno 262°C referente a perda de massa devido à reação de desidroxilação. A última em torno de 426° foi relacionada à degradação da cadeia do polímero.

Nos compósitos contendo ZrP, foi verificado o aumento de T<sub>onset</sub> sendo mais pronunciado no compósito contendo 1%. Quatro etapas de degradação foram observadas. A inicial, em torno de 110-120°C, foi atribuída à água adsorvida. As etapas intermediárias – entre 260 e 350°C – foram relacionadas à perda de massa por desi-

droxilação. Os maiores valores foram detectados para o compósito contendo 1% de ZrP. Deduziu-se que o ZrP aumentou a estabilidade térmica do PVA, deslocando parcialmente a etapa de desidroxilação para temperaturas mais elevadas. A temperatura final de degradação situou-se entre 420-430°C e foi imputada à fragmentação térmica da cadeia principal.

Nos compósitos PVA/mZrP (1:1), o T<sub>onset</sub> diminuiu e partir de 1% de mZrP mostrou tendência de aumento. A etapa inicial de degradação – liberação de água adsorvida - ocorreu entre 90-120°C. Semelhante aos compósitos contendo ZrP, também se verificou que a estabilidade térmica do PVA aumentou por ação da carga. À medida que o teor de mZrP foi enriquecendo o compósito a reação de desidroxilação foi deslocada para temperatura mais elevada. Quanto à deterioração térmica da ca-deia principal, foi constatado o deslocamento para temperatura ligeiramente mais baixa. Nesse caso, se deve considerar que a quantidade de ZrP na carga modificada é menor e assim o efeito de estabilidade térmica também foi reduzido.

Na análise dos compósitos PVA/mZrP (2:1), o T<sub>onset</sub> diminuiu até 1% de mZrP e a seguir mostrou um aumento, cujo valor se assemelhou ao do PVA precursor. A etapa inicial de degradação, entre 60-105°C, relacionada à liberação de água adsorvida, também apresentou o mesmo comportamento de T<sub>onset</sub>. No intervalo de temperatura em que ocorreu a reação de desidroxilação foi constatado o mesmo comportamento. Tendência de queda do T<sub>max</sub> do menor para o teor intermediário de mZrP, seguido de um aumento no teor mais elevado. Quanto à deterioração térmica da cadeia principal, os valores foram praticamente constantes, porém inferiores ao PVA precursor.

Nos compósitos formulados com ZnG, o T<sub>onset</sub> apresentou tendência de aumento, com os valores próximos ao PVA precursor. Também foram detectadas quatro etapas de degradação. Os perfis de degradação das curvas de perda de massa e das derivadas foram similares aos relatados para os compósitos contendo mZrP. A temperatura inicial de degradação decresceu até 1% e a seguir, com 2%, revelou aumento.

Tabela 7- Valores de Tonset (°C) e Tmáx (°C) para os compósitos

	Amostra	Tonset (°C)	Tmáx (°C)
Compósitos		````	
Compositos	PVA	243	262
			426
	-		112
	PVA/ZrP 0.5%	247	263
	,		317
			422
PVA/ZrP		201	121
	PVA/ZrP 1%	281	2/4
			340
			422
		248	118
	PVA/ZrP 2%	248	200
			426
			97
	DV A /m 7 nD	234	249
			306
DV A /m 7mD	(1:1) 0,5%		418
			97
1-1	PVA/mZrP	246	262
	(1.1) 1%		318
			423
			119
	PVA/mZrP	250	264
	(1:1) 2%		336
	( ' ) ' ' '		411
		221	93 248
	PVA/mZrP	231	314
	(2:1) 0,5%		415
			()
PVA/mZrP		220	64 240
2-1	PVA/mZrP	220	240
	(2:1) 1%		304 412
			102
	DV A /m 7 vD	243	269
			339
	(2:1) 2%		413
			124
	PVA.ZrP-ZnG	247	260
PVA/ZrP- ZnG e			313
			416
PVA/m7rP_	PVA.mZrP-	251	114
	(1:1)-ZnG	256	283
Lily			418
	PVA.mZrP-	246	126
	(2:1)-ZnG	240	203 122
			423

Na etapa atribuída à desidroxilação, houve também o desdobramento do pico da derivada em duas etapas. A temperatura em que ocorreu a velocidade máxima de degradação mostrou tendência de queda e depois houve um ligeiro aumento. A temperatura de degradação da cadeia principal – última etapa – decresceu continuamente. Ao que parece, não há alteração de comportamento, significando que o ZrP e o mZrP produziram um efeito maior na estabilidade térmica dos compósitos do que o ZnG.

De uma forma geral, para todos os compósitos analisados, a inserção de carga ZrP na matriz de PVA induz a um aumento da estabilidade térmica, com conversão da T<sub>onset</sub> para maiores temperaturas. A formação de ligações de hidrogênio entre PVA e ZrP ancoram as cadeias de PVA, restringindo a mobilidade destas no compósito, aumentando assim as temperaturas de degradação, especialmente para o segundo estágio de degradação. O mesmo efeito foi verificado quanto à carga intercalada com oligoeteramina, e também quanto a adição de gluconato de zinco, que em relação à carga funciona como um agente intercalante, dificultando a interação PVA-ZrP mas sem comprometer o aumento da estabilidade. O efeito é mais pronunciado em função do aumento do teor de carga nos compósitos, possivelmente porque favorece interação PVA-ZrP em maior extensão. O comportamento encontra similaridade com os trabalhos de YANG *e colaboradores* (2009) e Lu *e colaboradores* (2011) para tais compósitos.



Figura 94. Curvas de TG para os compósitos PVA-ZrP e PVA-ZrP-ZnG





Figura 96. Curvas de TG para os compósitos PVA-mZrP1:1 e PVA-mZrP 1:1-ZnG





Figura 97. Curvas de DTG para os compósitos PVA-mZrP1:1 e PVA-mZrP1:1-ZnG

Figura 98. Curvas de TG para os compósitos PVA-mZrP 2:1 e PVA-mZrP 2:1-ZnG





Figura 99. Curvas de DTG para os compósitos PVA-mZrP 2:1 e PVA-mZrP 2:1-ZnG

#### 5.3. CARACTERIZAÇÃO DOS HIDROGÉIS



A Figura 100 ilustra o efeito de intumescimento de gel de PVA e consequente aumento de sua massa. A Figura 101 ilustra qualitativamente a fotografia do filme de PVA precursor e do polímero modificado, química e termicamente. O filme de PVA seco se apresentou transparente e homogêneo; após contato com água, intumesceu mantendo a transparência. Os filmes de PVA quimicamente modificados com bórax e ácido cítrico além daquele modificado com tratamento térmico foram denominados de hidrogel. O filme do hidrogel PVA/Bórax apresentou aspecto semelhante ao filme de PVA precursor. No caso do filme do hidrogel PVA/Ácido Cítrico, foi constatado que embora mantivesse a transparência, um certo grau de amarelecimento se desenvolveu. Aspecto opaco foi observado no filme de PVA modificado termicamente.



#### 5.3.2 Espectroscopia de absorção no infravermelho (FTIR)

Dependendo da modificação executada no PVA, ação química (bórax e ácido cítrico) ou térmica (congelamento e descongelamento), houve efeito ou não nas absorções do polímero precursor. Na Figura 102 estão mostrados os espectros na região do infravermelho dos materiais. O espectro no infravermelho do hidrogel PVA-B apresentou variação na absorção da banda relacionada ao grupamento hidroxila livre do PVA, em torno de 3500 cm<sup>-1</sup>. Qualitativamente, também se observou variação significativa na absorção correspondente à ligação B-O-C(1423 e 1333cm<sup>-1</sup>) . O mesmo efeito de variação de intensidade de absorção (alargamento da banda entre 3350-3500 cm<sup>-1</sup>) foi verificado no hidrogel PVA-AC, como consequência da reação de esterificação entre os grupamentos hidroxila do PVA e as carboxilas do cítrico. Quanto hidrogel de PVA ácido ao formado por ciclo de congelamento/descongelamento (PVA-ciclo), o espectro foi muito similar ao do PVA precursor, visto que a reticulação física não promove nenhuma alteração na estrutura química das cadeias de PVA. Assim, a formação de ligação cruzada conseguida por via química se traduz na alteração do espectro do PVA precursor, com o desaparecimento de absorções e o surgimento de novas.

## Figura 101. Aspectos macroscópicos dos géis



Gel fisico de PVA via ciclos congelamento/descongelamento

Fonte: elaborado pelo autor.

Nesse caso, há formação de um gel químico. No caso do processo físico, congelamento e descongelamento, a formação de ligação cruzada se faz pelo aparecimento de nós físicos, enlaçamentos e/ou emaranhamento (*entanglements*) das cadeias do PVA. Desse modo se tem a formação de um gel físico.

Figura 102. Espectros de FTIR dos géis



5.3.4 Difratometria de raios-X a altos ângulos (XRD)

Na Figura 103 estão representados os padrões de difração dos hidrogéis estudados. Quanto ao arranjo cristalino do PVA precursor, foi verificado que a facilidade e/ou a dificuldade em cristalizar mostrava dependência com o processo de formação de ligação cruzada. Maior grau de ligação cruzada induz maior restrição molecular e por consequência maior dificuldade em cristalizar. Em verdade, essa constatação é válida apenas para os hidrogéis cuja formação de ligação cruzada ocorreu por via química. Qualitativamente, os hidrogéis químicos são semicristalinos, sendo o hidrogel PVA-Bórax o menos cristalino. O hidrogel formado no processo de congelamento e descongelamento – hidrogel físico PVAg-ciclo – foi o mais cristalino.

Pode-se inferir que os ciclos de congelamento/descongelamento induziram cristalinidade ao PVA e, consequentemente, ordenação estrutural.

Figura 103. Difratogramas de DRX do PVA precursor e dos hidrogéis produzidos com solução aquosa de PVA, a 10% (Bórax:PVA e Ácido Cítrico:PVA, 10:1)



## 5.3.5 Determinação do grau de intumescimento dos hidrogéis

Hidrogéis poliméricos apresentam grande capacidade de intumescimento devido à estrutura reticulada, tridimensional. No processo de inchamento de um gel são consideradas as seguintes etapas: (1) difusão das moléculas de água para o interior da rede polimérica; (2) relaxamento das cadeias poliméricas com hidratação e (3) expansão da rede polimérica.

Para a verificação da influência da concentração do PVA nos processos químicos e físico de formação de ligação cruzada e por consequência de intumescimento do filme, foram avaliadas soluções aquosas a 5 e 10% de PVA.

Os valores percentuais de inchamento do PVA precursor e dos hidrogéis modificados, química e termicamente, considerando uma solução aquosa a 5%, diferentes composições de agente de reticulação e tempo de

congelamento/descongelamento estão mostrados na Tabela 8. Para visualização da evolução do intumescimento com o tempo, os resultados foram lançados em gráfico, conforme são apresentados nas Figura 106 e 108. O inchamento do filme contendo apenas PVA se mostrou constante ao longo do tempo, atingindo o valor limite a partir de 24 horas de ensaio. Os diferentes processos de formação de ligação cruzada causaram variação nos valores de inchamento. No caso do bórax, houve uma redução de cerca de 45% no valor de inchamento em relação ao PVA precursor, indicando que ocorreu a formação de ligação cruzada. Os valores mostraram que o aumento da concentração de bórax não teve influência no teor de ligação cruzada formada e por consequência no grau de inchamento. Conforme mencionado na seção de revisão bibliográfica, não há consenso quanto à estrutura formada na reação de ligação cruzada entre as hidroxilas do PVA e o bórax. Recentemente, Prosanov et al. (2018) estudaram os efeitos do ácido bórico na estrutura do PVA. Propuseram possíveis estruturas, citadas na seção de revisão bibliográfica dessa Tese. Nesse trabalho, está sendo conjecturada a formação da estrutura mostrada na Figura 105 (Estrutura A – utiliza maior quantidade de hidroxila do PVA na formação da ligação cruzada), conforme mencionada no artigo de Prosanov e colaboradores (2018).

Figura 105. Esquema de reticulação entre PVA-Bórax: interação efetiva entre 3 pontas de hidroxila de 2 cadeias de PVA adjacentes, e 1 ligação de hidrogênio



Fonte: PROSANOV et al., 2018

Diferentemente do bórax, os valores de inchamento variaram com a concentração de ácido cítrico. Em menor concentração, os valores de inchamento foram praticamente constantes e cerca de 60-70% menores ao observado para o PVA. Ao contrário do esperado, a amostra contendo maior teor de ácido cítrico apresentou valores de grau de inchamento superiores e quase constantes, sendo

apenas 20-22% menor ao apresentado pelo PVA. Quando comparados aos valores do PVA, em menor tempo de ensaio, o aumento foi de cerca de 62% e em maior tempo de ensaio foi de cerca 40%. Comparando os valores de grau de inchamento de menor e maior tempo de exposição foi verificado que o aumento relativo foi de cerca de 36%. Assim, embora fosse observado um aumento gradual as diferenças podem ser consideradas pouco significativas. Uma possível explicação para o resultado inesperado seria que em menor concentração de ácido cítrico foi atingido um limite crítico de ligação cruzada. O excesso de agente de ligação cruzada ficou retido na rede e devido à presença grupamentos hidroxila e carboxila em sua estrutura, fomentou o aumento do grau de inchamento. No processo físico (congelamento/descongelamento) de formação de ligação cruzada, foi observada a tendência continuada de aumento no grau de inchamento até uma semana de monitoramento e, após, se manteve constante. Isso indicou que durante o tempo de contato com o líquido de inchamento parte do arranjo estrutural das cadeias do PVA foram sendo desfeitas até que um equilíbrio foi atingido. Graficamente, foi possível visualizar melhor as tendências no comportamento de inchamento das amostras. Como mencionado anteriormente, o PVA praticamente não apresentou variação no valor de grau de inchamento durante o ensaio. Em nossa avaliação, no intervalo de tempo analisado, as amostras modificadas, química e termicamente, não apresentaram qualquer variação significativa ao longo do tempo. Em resumo, para ambos os agentes de reticulação, as ligações cruzadas foram formadas por via química gerando hidrogéis químicos, cuja a capacidade de intumescimento variou conforme o tipo de agente de reticulação e a concentração. Na amostra cujo processo de formação de ligação cruzada ocorreu por via física, as cadeias do PVA foram organizadas de tal modo que um hidrogel físico foi formado. Nesse processo não há а formação de ligação química efetiva. Há a formação de enlaçamentos/emaranhamentos e nós físicos que conferem às cadeias do polímero aumento de resistência química e mecânica. A presença do líquido de inchamento provoca algum nível de alteração nos enlaçamentos/emaranhamentos e nós físicos. Ocorreu a modificação dos arranjos das cadeias que afetaram de certo modo o valor do grau de inchamento.

		%inchamento	PVA(5)-B	PVA(5)-AC	PVA(5)-AC	PVA(5)-
Tempo	PVA(5)	PVA(5)-B 3:1	10:1	3:1	10:1	ciclo
0	0	0	0	0	0	0
24	447	242	239	375	128	169
48	455	268	258	348	130	200
72	455	285	259	342	134	231
1semana	455	302	259	339	148	265
1 mês	456	200	258	345	152	260

 Tabela 8- Graus de intumescimento dos hidrogéis, em %.

Figura 106. Representação gráfica do ensaio de inchamento do PVA e dos hidrogéis de PVA (5%m/v), durante um mês



Na Tabela 9 estão dispostos os valores percentuais de inchamento do PVA precursor e dos hidrogéis modificados, química e termicamente, considerando uma solução aquosa a 10%. A visualização da evolução do intumescimento com o tempo está lançada em gráfico na Figura 106. Foi detectado que os valores de grau de inchamento do filme de PVA não apresentaram consistência com aqueles observados para os hidrogéis. Desse modo, foi feita a avaliação do grau de intumescimento dos hidrogéis sem a comparação ao filme de PVA precursor. Para o agente de reticulação bórax, nas duas concentrações, se observou o aumento progressivo do inchamento em função do tempo e não foi atingido um limite de intumescimento. Esse aumento foi maior no hidrogel contendo menor quantidade de

bórax. Embora mantivesse o comportamento de inchar o aumento do teor de bórax reduziu de certo modo o grau de inchamento. Para esses resultados foram consideradas algumas possibilidades. Na primeira, tanto o PVA quanto o bórax contêm em suas estruturas grupamentos hidroxila disponíveis para a formação de ligação cruzada e/ou interação com a água. Com o aumento da concentração de PVA maior teor de grupamentos hidroxilas ficou disponível para interagir com a água. Embora algum nível de ligação cruzada pudesse ter sido formado, os grupamentos hidroxila do PVA excedentes favoreceram o intumescimento, superando o efeito da formação de ligações cruzadas. Também deve ser considerado que o bórax possui grupamentos hidroxila livres para interação com água. Baseado no trabalho de Prosanov e colaboradores (2018), nós deduzimos que a estrutura mostrada na Figura 107 poderia representar a interação PVA/bórax no hidrogel formado pelo filme em que a concentração de PVA foi 10%. Nessa estrutura postulada se observa que para a formação de ligação cruzada, cada molécula de bórax se associa apenas a uma hidroxila do PVA. Tanto as hidroxilas do bórax quanto àquelas da cadeia de PVA estão livres para interagir com o líquido de inchamento, favorecendo o aumento do grau de inchamento.

Figura 107. Esquema de reticulação entre PVA-Bórax: ausência de efetiva interação entre os grupamentos hidroxila das substâncias, sendo interação PVA-bórax por ligação de hidrogênio em pequena extensão



Fonte: PROSANOV et al., 2018

Considerando o ácido cítrico, os valores de inchamento variaram com a concentração. Em menor concentração, os valores de inchamento se mostraram praticamente constantes – variaram entre 280-315 % - atingindo a estabilidade a partir de 72horas. O aumento de concentração de ácido cítrico produziu efeito

reverso. O valor de grau de inchamento praticamente dobrou e se mostrou constante a partir de 24 horas. Deve ser ressaltado que em proporção maior de ácido cítrico produziu um hidrogel com maior grau de ligação cruzada. O efeito foi similar ao constatado para a amostra em que foi usada uma solução aquosa de PVA a 5%. O hidrogel obtido pela ação física de calor apresentou valor de grau de inchamento praticamente constante, após 24 horas. Os valores de grau de inchamento foram superiores aqueles obtidos para o hidrogel produzido a partir de solução aquosa de PVA, a 5%. Isso poderia ser devido à manutenção do número de ciclos de congelamento/descongelamento. Com o aumento do teor de PVA na solução, deveria ter sido aumentado o número de ciclos de congelamento/descongelamento que favoreceriam a formação de enovelamentos e nós físicos e, em consequência, a formação de hidrogéis mais estáveis. Graficamente, foi possível visualizar que as amostras modificadas com bórax mostraram tendência continuada de aumento. Para o ácido cítrico, verifica-se que na proporção ácido PVA:ácido cítrico 10:1, os valores são cerca de metade ao observado para a proporção 3:1.

Em resumo, para a solução aquosa a 10% de PVA, se verificou que o ácido cítrico se mostrou um agente de reticulação mais eficiente que o bórax. Dentre os hidrogéis, aquele formado com o menor teor de ácido cítrico apresentou menor grau de inchamento. Para amostra modificada por congelamento/descongelamento, deveria ter sido utilizado um número de ciclo superior ao praticado (5 ciclos). Assim, acreditasse que maior quantidade de PVA necessitaria de um tempo superior para que fosse atingido um nível de enlaçamentos/emaranhamentos e nós físicos suficientes para atingir um menor nível de inchamento.

	%inchamento					
		PVA(10)-B	PVA(10)-B	PVA(10)-AC	PVA(10)-	PVA(10)-
Tempo	PVA(10)	3:1	10:1	3:1	AC 10:1	ciclo
0	0	0	0	0	0	0
24	322	277	575	461	280	519
48	350	350	618	552	280	561
72	370	410	707	552	289	561
1seman						
а	398	479	777	552	313	562
1 mês	401	639	819	552	315	564

 Tabela 9 Graus de intumescimento dos hidrogéis, em %.

Figura 108. Gráficos para teste de inchamento hidrogel de PVA (10%m/v) durante 1 mês



Os hidrogéis formulados como compósitos, à base de PVA contendo carga de ZrP (PVA/ZrP), em que bórax e ácido cítrico foram empregados para formação de ligação cruzada, não apresentaram suficiente estabilidade no meio e condições utilizadas no teste de inchamento. As estruturas dos hidrogéis foram desfeitas em entre 3-7 dias. Tendo em conta a estrutura do ZrP, do bórax (borato de sódio) e do ácido cítrico foram feitas algumas considerações. No caso do bórax, pode ter ocorrido uma competição entre a reação de formação ligação cruzada e de troca catiônica com a carga, sendo um limitante à formação de ligação cruzada. Em relação ao ácido cítrico, similarmente houve uma competição com a reação de formação de ligação cruzada; possivelmente os grupamentos carboxila na estrutura do ácido cítrico reagiram com os grupamentos P-OH da carga, resultando em formação de éster, desfavorecendo a formação de ligação cruzada. Possivelmente os grupamentos hidroxilas livres do ZrP interagem com os grupamentos ácidos dos agentes reticulantes (esquema da Figura 109) desfavorecendo a formação de ligações cruzadas e desfazendo a estrutura reticulada dos géis. Assim, os resultados do ensaio de inchamento com essas amostras não foram considerados na discussão deste trabalho.

Apenas os hidrogéis formulados como compósitos, obtidos por ação térmica (ciclos) foram considerados suficientemente estáveis para o tempo requerido, por não envolver formação de ligações cruzadas suscetíveis a reações indesejadas. A

Tabela 10 a seguir apresenta os resultados de inchamento dos hidrogéis formados a partir de solução aquosa de 5 e 10% PVA. Basicamente, nos compósitos não houve diferença significativa entre os valores de grau de inchamento em função do teor de PVA.

**Figura 109.** Representação da interação entre grupamento P-OH da carga e grupamento – OH dos agentes reticulantes (a)bórax e (b) ácido cítrico

(a)





(b)

Fonte: elaborado pelo autor.

	%inchamento			
	PVA (5)-ZrP	PVA (10)-ZrP		
Tempo	ciclo	ciclo		
0	0	0		
24	281	414		
48	335	348		
72	342	360		
1semana	360	381		
1 mês	383	377		

# 5.4 DETERMINAÇÃO QUANTITATIVA DA LIBERAÇÃO DE ZnG

A Figura 110 apresenta a curva de calibração utilizada no monitoramento da liberação de ZnG nos hidrogéis.



**Figura 110.** Representação gráfica da curva de calibração de gluconato de zinco por espectroscopia na região do ultravioleta (191nm) em tampão fosfato salino pH 7,4

Na Figura 111 estão dispostas as curvas de liberação do ZnG para a solução de hidrogel físico de PVA com ZnG e com ZrP intercalado com ZnG. O perfil de ambas as curvas foi o esperado quanto ao comportamento de um hidrogel com liberação controlada. Há diferenças nos tempos e quantidades de material liberado entre os hidrogéis. O hidrogel PVA-ZnG mostrou três etapas de liberação. A primeira

até 24 horas, em que 0,03 mg/mL de ZnG foi liberada. Entre 1-7 dias, houve um ligeiro aumento na concentração de ZnG liberado (0,04 mg/mL). A partir de 7 dias, houve um novo aumento (0,05 mg/mL) da concentração de ZnG liberada, mantido até os 45 dias. Para o hidrogel físico conrtendo a carga de ZrP intercalada com ZnG foram observadas duas etapas. A primeira, com duração de 7 dias, apresentou um aumento continuado da liberação de ZnG. Após esse tempo, um equilíbrio foi alcançado e a liberação de cerca de 0,06 mg/mL de ZnG foi gradualmente liberado ao longo do tempo de ensaio. Efetivamente, a carga apresentou ação de controle na liberação do ZnG. Um aumento continuado ocorreu na primeira semana e depois foi alcançado um limite, em que a dosagem se manteve constante até o final do monitoramento do tempo. O perfil de liberação segue o padrão de liberação de ativos a partir de compósitos PVA/carga, segundo OLIVEIRA, (2013)





## 6 CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo evidenciou três potenciais dispositivos para liberação modificada que, no entanto, sua aplicação necessita de estudos complementares: carga ZrP modificada, compósitos PVA/ZrP e PVA/mZrP e hidrogéis de PVA-Bórax, PVA-ácido cítrico e PVA-ciclo.

A intercalação do gluconato de zinco (ZnG) como molécula hóspede em fosfato de zircónio lamelar (α-ZrP) foi realizada. Os resultados indicaram que houve um aumento no espaçamento entre as lamelas da carga devido ao agente de intercalação , favorecendo a penetração bem sucedida e distribuição de gluconato de zinco na superfície e galerias de fosfato lamelar.

A intercalação da oligoeteramina nas galerias do fosfato de zircônio resulta em variação das propriedades das cargas e dos compósitos, e favorece o potencial de imobilização de gluconato de zinco. A oligoeteramina foi admitida nas galerias do fosfato de zirconio sob a forma a amina adsorvida e ligada quimicamente atraves da formacao do grupamento ionico PO- <sup>+3</sup>HN(CH2)<sub>17</sub>CH<sub>3</sub>; Os resultados de XRD indicaram aumento no espaçamento interlamelar devido ao agente de intercalação e, em seguida, penetração bem sucedida da oligoeteramina nas galerias de fosfato lamelar. A distribuição do gluconato de zinco na superfície e nas galerias de fosfato lamelar, foi confirmada por TGA e SEM / EDS. Demonstrada a capacidade de imobilizar o gluconato de zinco no compósito e corrobora seu potencial uso como excipiente e adjuvante para liberação modificada.

Em geral, os compósitos apresentaram estrutura intercalada/ esfoliada/desorganizada. Na análise térmica foi observada melhoria na estabilidade térmica nos compósitos PVA/ZrP e PVA/mZrP. As interações polímero-carga analisadas por DRX são resultantes da intercalação para o sistema PVA/ZrP e nos demais sistemas houve esfoliação.

Um série de hidrogéis de PVA reticulados com diferentes agentes reticulantes foram sintetizados-agentes químicos e físicos. Caracteristicas desejadas como insolubilidade e alto conteúdo de água foram constatadas quando o material encontrava-se em meio de tampão fosfato salino.

As análises de Infra-Vermelho são úteis a fim de avaliar as diferenças estruturais obtidas nos hidrogéis com cada agente reticulante, porém foram insuficientes para se chegar a dados mais conclusivos, especialmente quanto à avaliação dos compósitos.

Foi determinada a capacidade de intumescimento e deduzidos os graus de ligações cruzadas formadas. Concluiu-se que o intumescimento é fortemente afetado pela densidade de ligações cruzadas; esta pode ser modificada variando a concentração do agente reticulante. O intumescimento diminue, à medida que a reticulação aumenta, como já era esperado, para a maioria das composições.

Com base nos resultados de intumescimento, os hidrogéis formados por ciclos térmicos são mais estáveis, pois o entrelaçamento entre as cadeias (reticulações físicas) não são suscetíveis a possíveis reações laterais, ocasionadas pelo meio repleto de hidroxilas, capazes de desestabilizar a estrutura dos hidrogéis formados no meio estudado.

A liberação de gluconato de zinco, que está disperso na matriz de PVA e nas galerias e superfície das cargas, é modificada para o sistema e as condições estudadas, e nos hidrogéis, é fortemente dependente do grau de reticulação, e é controlada pelo intumescimento.

Esse suporte de investigação poderá contribuir para uma forma alternativa à castração cirúrgica, a fim de se evitar superpopulações de animais abandonados, por inibição química da capacidade reprodutiva de forma eficiente e segura, visando controle populacional.

### 7 SUGESTÃO PARA TRABALHOS FUTUROS

-Testar a liberação de gluconato de zinco nas mesmas condições estudadas a partir das cargas e os compósitos contendo o sal de Zinco.

-Realizar a análise quantitativa por Infravermelho, a fim de se obter mais informações quanto ao grau de ligações cruzadas formadas.

-Estudar a reologia dos hidrogéis formados.

-Avaliar a biocompatibilidade e citotoxicidade dos hidrogéis, a fim de atestar o potencial uso do sistema.

-Realizar novos testes de liberação por períodos mais prolongados, ajustando a quantidade do gluconato de zinco a ser liberado, de acordo com a dose terapêutica

# REFERÊNCIAS

AIUDI,G., SILVESTRE,F., LEOCI,R.,LACALANDRA,G.M.Single testicular injection Chlorhexidine solution as a chemical sterilant in dogs. In: INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON NON-SURGICAL CONTRACEPTIVE METHODS FOR PET POPULATION CONTROL, 4, 2010, Dallas. **Anais...** Dallas: ACC-D. Disponível em: <https://www.acc-d.org/docs/default-source/4th-symosium/aiudi\_abstract.pdf? sfvrsn=2>. Acesso em: 13 nov. 2015.

ALLEN, L. V.; POPOVICH, N. G. & ANSEL, H. C. **Ansel's pharmaceutical dosage forms**. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins, 2005. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1636965/pdf/ajpe71\_2.pdf>. Acesso em: 10 dez. 2015.

ALVAREZ-LORENZO, C., CONCHEIRO,A. Intelligent Drug Delivery Systems: Polymeric Micelles and Hydrogels. **Mini-Reviews in Medicinal Chemistry**, [S.I.], v. 8, n. 11, p. 1065-1074, 2008. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/ 18855723>. Acesso em: 20 mar. 2016.

ANDRADE A.B.N. **Desenvolvimento de um Sistema de Liberação controlada de princípios ativos do óleo de Azadirachta indica A. Juss em matriz de Poli(álcool vinílico) (PVA) para aplicações em veterinária**. 2013, 94 f. Dissertação (Mestrado) - Ciências em Tecnologia Nuclear-Materiais, Instituto de pesquisas energéticas e nucleares, Universidade de São Paulo. São Paulo, 2003. Disponível em: <http://pelicano.ipen.br/PosG30/Consulta\_Lista\_Defesa.php?n=>. Acesso em: 01 jun. 2016.

ANSEL, H. C., POPOVICH, N. G., ALLEN, L. V. Formas farmacêuticas com velocidade controlada e sistemas de liberação de fármacos. In: **Farmacotécnica: formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos.** São Paulo: Premier, 2007. p. 283-300. Acesso em: 02 out. 2015.

ARAUJO-LIMA, C.F., NUNES, R. J. M., CARPES, R.M., AIUB, C.A.F., FEL-ZENSZWALB, I. Pharmacokinetic and Toxicological Evaluation of a Zinc Gluconate-Based Chemical Sterilant Using In Vitro and In Silico Approaches. **BioMed Research International,** [S.I.] v. 2017. p. 1-7, 2017. Disponível em: < https://doi.org/ 10.1155/2017/5746768>. Acesso em: 12 out. 2017. ATTWOOD, D. Sistemas dispersos. In: AULTON, M. E., TAYLOR, K.M.G. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2005. p. 403-443. Acesso em: 11 jan. 2016.

BAJPAI, A. K.; SHUKLA, S. K.; BHANU, S.; KANKANE, S. Responsive polymers in controlled drug delivery. **Progress in Polymer Science**, Netherlands, v. 33, n. 11, p. 1088-1118, 2008. Disponível em: < https://www.researchgate.net/publication/222546361\_Responsive\_Polymers\_in\_Con trolled Drug Delivery>. Acesso em: 11 jan. 2016.

BARAN,A., OZDAS, O.B.,GULCUBUK,A. HAMAOGLU,A.L., TONGUC,M. Pilot study: intratesticular injection induces sterility in male cats. In: INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON NON-SURGICAL CONTRACEPTIVE METHODS FOR PET POPULATION CONTROL, 4, 2010, Dallas. **Anais...** Dallas: ACC-D. Disponível em: <http://www.acc-d.org/docs/default-source/Resource-Library-Docs/accd-e-book.pdf>. Acesso em: 14 jan. 2016.

BESTAOUI, N; SPURR, N.A; CLEARFIELD, A. Intercalation of polyether amines into α-zirconium phosphate. **Journal of Materials Chemistry**, Texas, v.16, n. 8, p. 759-764, 2006. Disponível em: < https://pubs.rsc.org/en/Content/ArticleLanding/2006/JM/ B511351B#!divAbstract >. Acesso em: 05 fev. 2016.

BHADRA,D., BHADRA,S., JAIN,N.K. A PEGylated dendritic nanoparticle Carrier of fluorouracil. **International Journal of Pharmaceutics**, [S.I.], v. 257, p. 111-124, 2003. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12711167>. Acesso em: 11 jan 2016.

BI, X., ZHANG, H., DOU, L. Layered Double Hydroxide-Based Nanocarriers for Drug Delivery. **Pharmaceutics**, Switzerland, v. 6, p. 298-332, 2014. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24940733>. Acesso em: 04 fev. 2016.

BITTENCOURT, O. D. Experiência da utilização de esterilizante químico associado com micro-chip para cães machos no município de Redenção da Serra, SP. CONGRESSO NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA VETERINÁRIA, 3, 2009, Bonito-MS. **Anais...** Bonito: OPAS/OMS Brasil. Acesso em: 14 mar. 2016.

BIRCK, C., DEGOUTIN S., TABARY, N., MIRI, V., BACQUET, M. New crosslinked cast films based on poly(vinyl alcohol): Preparation and physico-chemical properties. eXPRESS **Polymer Letters,** Lille, v. 8. n. 12, p. 941–952, 2014. Disponível em: < https://www.ingentaconnect.com/content/doaj/1788618x/2014/0000008/00000012/ art00008>. Acesso em: 14 mai. 2017.

BOWEN, R.A. Male contraceptive technology for nonhuman male mammals. **Animal Reproduction Science**, [S.I.], v. 105, n. 1-2, p. 139–143, 2008. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18191924>. Acesso em: 19 mai. 2016.

BOWESOCK, T.L., MARTIN,S. Vaccine delivery to animals. **Advanced Drug Delivery Reviews**, Netherlands, v.38, p. 167-194, 1999. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10837755>. Acesso em: 11 jan. 2017.

BRANDAO, L..S., MENDES,L.C., MEDEIROS,M.E., SIRELLI,L., DIAS,M.L. Thermal and mechanical properties of poly (ethylene terephtalate)/ lamellar zirconium phosphate nanocomposites. **Journal of Applied Polymer Science**, United States, v. 102, n. 4, p. 3868-3876, 2006. Disponível em:< https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/ 10.1002/app.24096>. Acesso em: 21 set. 2016.

BRITO, L.M. **Preparação de materiais híbridos nanoestruturados para liberação controlada de fármacos**. 2013. 154 f. Tese (Doutorado)- Programa de Pós-graduação em Ciência e tecnologia de Polimeros. Instituto de Macromoléculas Eloisa Mano, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2013. Disponível em: <a href="https://minerva.ufrj.br/F?RN=961536585">https://minerva.ufrj.br/F?RN=961536585</a>>. Acesso em: 26 jul. 2018.

CABRAL, P. K. A. **Sistemas de liberação de fármacos: uma revisão.** 2004. 46 f. Dissertação (Mestrado)- Programa de Pós-Graduação em Farmácia. Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Campina Grande, Campina Grande, Paraíba. 2004. Disponível em: <www.proreitorias.uepb.edu.br/.../0103-2016-PPC-Campus-I-CCBS-Farmacia-ANEXO> Acesso em: 28 abri. 2017.

CASANAS-MONTES, B., DÍAZ, A., BARBOSA, C., RAMOS, C., COLLAZO,C., MELENDEZ, E., QUEFFELEC,C., FAYON, F., CLEARFIELD,A., BUJOLI,B., COLON, J. Molybdocene dichloride intercalation into zirconium phosphate nanoparticles. **Journal of Organometallic Chemistry**, Netherlands, v. 791, p. 34-40, 2015. Disponível em: <

https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022328X15300036?via %3Dihub>. Acesso em: 07 dez. 2017.

CHEN,L., SUN, D., LI, J., ZHU,G. Exfoliation of layered zirconium phosphate nanoplatelets by melt compounding. **Materials and Design,** Netherlands, v. 122, p. 247–254, 2017. Disponível em: <a href="https://kundoc.com/pdf-exfoliation-of-layered-zirconium-phosphate-nanoplatelets-by-melt-compounding-.html">https://kundoc.com/pdf-exfoliation-of-layered-zirconium-phosphate-nanoplatelets-by-melt-compounding-.html</a>. Acesso em: : 07 dez. 2017.

CISNEROS-COVARRUBIAS, C.A., CORONA-RIVERA, M.A., OVANDO-MEDINA, V.M., MARTÍNEZ-GUTIÉRREZ, H., MENDIZÁBAL, E., MANRÍQUEZ-GONZÁLEZ, R. Water-dispersible nanohydrogels of cross-linked polyacrylamide. **Colloid Polymer Science,** Germany, v. 295, p. 2395–2404, 2017. Disponível em: < https://link.springer.com/article/10.1007/s00396-017-4211-9>. Acesso em: 06 dez. 2017.

CLEARFIELD, A.; STYNES J. A. The preparation of crystalline zirconium phosphate and some observations on its exchange behavior. **Journal of Inorganic and Nuclear Chemistry**, Netherlands, v. 26, p. 117-129, 1964. Disponível em: < https://www.researchgate.net/publication/222087364\_The\_Preparation\_of\_Crystallin e\_Zirconium\_Phosphate\_and\_Some\_Observations\_on\_Its\_Ion\_Exchange\_Behavior >. Acesso em: 10 mai. 2017.

CLEARFIELD, A.; SMITH, G. D. The crystallography and structure of zirconium bis(monohydrogen orthophosphate) monohydrate. **Inorganic Chemistry**, Washington, v. 8, n. 3, p. 431-436, 1969. Disponível em: < https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ic50073a005>. Acesso em: 10 mai. 2017.

COELHO, S.L. **Desenvolvimento e caracterização de hidrogel para liberação de nitrofurazona**. 2012. 84 f. Dissertação (Mestrado)- Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Departamento de Ciências Farmacêuticas, Universidade de Sorocaba, Sorocaba. São Paulo. 2012. Disponível em: <a href="http://farmacia.uniso.br/producao-discente/dissertacoes/2012/SEBASTIAO\_COELH">http://farmacia.uniso.br/producao-discente/dissertacoes/2012/SEBASTIAO\_COELH</a>

O.pdf>. Acesso em: 27 ago. 2017.

CONCANNON, P.W. Contraception in the dog. **The Veterinary Annual**., v. 35, p. 177-187, 1995. Acesso em: 04 jan. 2018.

CONSTANTINO, U., MARMOTTINI, F. Intercalation of insulating polymers into layered zirconium phosphates. **Materials Chemistry and Physics**, Netherlands, v. 35, p. 193-198, 1993. Disponível em: <

https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/025405849390130E>. Acesso em: 06 jun. 2016.

DÍAZ, A., DAVID, A., PÉREZ, R., GONZÁLEZ, M.L.,BÁEZ, A.,WARK, S.E., ZHANG, P.,CLEARFIELD, A.COLÓN, J.L.. Nanoencapsulation of Insulin into Zirconium Phosphate for Oral Delivery Applications. **Biomacromolecules**, Washington, v. 11, n. 9, p. 2465–2470, 2010. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20707305>. Acesso em: 09 jun. 2017.

DÍAZ, A., GONZÁLEZ, M.L., PÉREZ, R., DAVID, A., MUKHERJEE, A..,BÁEZ, CLEARFIELD, A., COLÓN, J.L. Direct intercalation of cisplatin into zirconium phosphate nanoplatelets for potential cancer nanotherapy. **Nanoscale**, London, v. 5, n. 23, p. 11456-11463, 2013. Disponível em:

<https://pubs.rsc.org/en/Content/ArticleLanding/2013/NR/c3nr02206d#!divAbstract>. Acesso em: 09 jun. 2017.

DING Y., CHEN, L., GUO, R. Preparation of zinc gluconate nanostructures with different shapes by lamellar liquid crystal template. **Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects,** Netherlands, v. 295, p. 85–90, 2007. Disponível em: < https://www.sciencedirect.com/journal/colloids-and-surfaces-a-physicochemical-and-engineering-aspects/vol/295/issue/1>. Acesso em: 03 ago. 2017.

DOMINGUES R.R., NEVES, M.M. Controle populacional de cães e gatos de rua: importância e métodos contraceptivos. ESPAÇO DO PRODUTOR. Viçosa. 2012. Seminários... Viçosa: CEAD- UFV. Disponível em: <https://www2.cead.ufv.br/espacoprodutor/scripts/verartigophp? codigo=29&acao=exibir>. Acesso em: 13 fev. 2016.

DONGDONG, L., ZHANG, Y., ZHOU B. pH responsive drug delivery system based on AIEluminogen functionalized layered zirconium phosphate nano-platelets. **Journal of Solid State Chemistry**, Unites States, v. 225, p. 427–430, 2015. Disponível em: < https://www.sciencedirect.com/journal/journal-of-solid-statechemistry/vol/225/suppl/C>. Acesso em: 19 set. 2016.

FAGUNDES A.K.F., OLIVEIRA E.C.S., TENÓRIO, B.M., MELO, C.C.S., NERY, L.T.B., SANTOS, F.A.B, ALVES, L.C., DOUGLAS, R.H., SILVA JR., V.A. Injection of a chemical castration agent, zinc gluconate, into the tests of cats results in the impairment of spermatogenesis: A potentially irreversible contraceptive approach for this species? **Theriogenology,** Netherlands, v. 81,p. 230–236, 2014.. Disponível em: < https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0093691X13003762>. Acesso em: 20 out. 2016. FAHIM, M.S, WANG, M.F, SUCTU, Z., FAHIM, R.S. Sterilization of dogs with intraepididimal injection of zinc arginine. **Contraception**, Netherlands, v. 47, p. 107-122, 1993. Disponível em: < https://doi.org/10.1111/j.1439-0272.1993.tb02745.x>. Acesso em: 07 abr. 2015.

FERRAGINA C., ROCCO R. D.; FANIZZI A.; GIANNOCCARO P.; PETRILLI L. Thermal behaviour of g-zirconium phosphate intercalation compounds with template surfactants. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry,** Netherlands, v. 76, p. 871-882, 2004. Disponível em:< https://link.springer.com/article/10.1023/B:JTAN.0000032271.50705.f8>. Acesso em: 25

FERRONY, D., ROGGIA, I., ALVES, M.P. Avaliação da Liberação "in vitro" da dexametasona nanoestruturada e incorporada em creme gel. **Disciplinarum Scientia**, Santa Maria, v. 13, n. 1, p. 51-62, 2012. Disponível em: < https://docplayer.com.br/29123217-Disc-scientia-serie-ciencias-da-saude-santa-maria-v-13-n-1-p-recebido-em-aprovado-em.html>. Acesso em: 30 out. 2017.

jul. 2017.

FERREIRA, D.R.S. **Estudo preliminar no desenvolvimento e caracterização de nanopartículas de poli(álcool vinílico) incorporadas à isoniazida**. 2012. Trabalho de conclusão de curso (graduação em farmácia). Departamento de Farmácia. Universidade Estadual da Zona Oeste. Rio de Janeiro. Disponível em: < http://www.uezo.rj.gov.br/ojs/index.php/ast/article/view/>. Acesso em: 30 out. 2017.

GARDE, E., PÉREZA, G.E, VANDERSTICHELC, R., DALLA VILLAD, P.F., SERPELLEA, J.A. Effects of surgical and chemical sterilization on the behavior offree-roaming male dogs in Puerto Natales, Chile. **The Preventive Veterinary Medicine**, [S.I.], v. 123, p. 106–120, 2016. Disponível em: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26657528">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26657528</a>. Acesso em: 05 dez. 2017.

GONSALVES, A. A., ARAUJO,C.R.M. Diferentes estratégias para a reticulação de quitosana. **Química Nova**, São Paulo, v. 34, n. 7, p. 1215-1223, 2011. Disponível em: < http://submission.quimicanova.sbq.org.br/qn/qnol/2011/vol34n7/20-RV10364.pdf>. Acesso em: 29 set. 2017.

GONZÁLEZ, M.L., ORTÍZ, M., HERNÁNDEZ, C., CABÁN, J., RODRÍGUEZ, A., COLÓN, J.L., BÁEZ, A., Zirconium Phosphate Nanoplatelet Potential for Anticancer Drug Delivery Applications. **Journal of Nanoscience and Nanotechnology**, United States, v. 15, p. 1–13, 2015. Disponível em: < https://www.academia.edu/26050709/ Zirconium\_Phosphate\_Nanoplatelet\_Potential\_for\_Anticancer\_Drug\_Delivery\_Applic ations>. Acesso em: 09 jun. 2017.

GONZÁLEZ-VILLEGAS, J., Y., KAN, BAKHMUTOV, V. I., GARCÍA-VARGAS, A., MARTÍNEZ, M., CLEARFIELD, A., COLÓN, J.L.. Poly(ethylene glycol)-modified zirconium phosphate nanoplatelets for improved doxorubicin delivery. **Inorganica Chimica Acta**, Netherlands, v. 468, p. 270-279, 2017. Disponível em: <a href="https://doi.org/10.1016/j.ica.2017.05.057">https://doi.org/10.1016/j.ica.2017.05.057</a>. Acesso em: 09 jun. 2017.

GRIGORE, M.E.. Organic and Inorganic Nano-Systems Used in Cancer Treatment. Journal of Medical Research & Health Education, London, v. 1, n.1, 3, 2017. Disponível em: < http://www.imedpub.com/articles/organic-and-inorganicnanosystems-used-in-cancer-treatment.php?aid=18226>. Acesso em: 02 jun. 2017.

GUPTA, P., VERMANI, K., GARG, S. Hydrogels: from controlled release to pHresponsive drug delivery. **Drug Delivery Today**, United Kingdom, v. 7, n. 10, p. 569-579, 2002. Disponível em: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12047857">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12047857</a>>. Acesso em: 08 nov. 2017.

GUPTA, S., GOSWAMI S., SINHA A.. A combined effect of freeze-thaw cycles and polymer concentration on the structure and mechanical properties of transparent PVA gels. **Biomedical Materials**, United States, v. 7, n. 1, p. 1763-1774, 2012. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21643819>. Acesso em: 08 nov. 2017.

HAJIPOUR AR, KARIMI H.. Synthesis and characterization of hexagonal zirconium phosphate nanoparticles. **Materials Letters,** Netherlands, v. 116, p. 356–358, 2014. Disponível em: <a href="http://dx.doi.org/10.1016/j.matlet.2013.11.049">http://dx.doi.org/10.1016/j.matlet.2013.11.049</a>>. Acesso em: 30 set. 2017.

HARAGUCHI, K, MATSUDA, K. Spontaneous Formation of Characteristic Layered Morphologies in Porous Nanocomposites Prepared from Nanocomposite Hydrogels. **Chemistry of Materials**, Texas, v. 17, p. 931-934, 2005. Disponivel em: < https:// pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/cm048093x>. Acesso em: 28 set. 2016. HASSAN, C.,PEPPAS, N.A. Structure and Applications of Poly(vinyl alcohol) Hydrogels Produced by Conventional Crosslinking or by Freezing/Thawing Methods. **Biopolymers, PVA Hydrogels, Anionic Polymerisation Nanocomposites, Berlin, v.153, p. 37-65,** 2000. **Disponível em: <** https://link.springer.com/chapter/10.1007/3-540-46414-X\_2>. Acesso em: 02 dez. 2015.

HOFFMAN A.S. Hydrogels for biomedical applications. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 54, n.1, p.3-112, 2002. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11755703>. Acesso em: 11 jan. 2016.

HONG, H., LIAO, H., CHEN, S., ZHANG, H. Facile method to prepare PVA hydrogels with high stability. **Materials Letter**, Unites States, v. 122, p. 227-229, 2014. Disponível em: <

https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167577X14002481?via %3Dihub>. Acesso em: 12 abr. 2018.

HWANG,M.R., KIM, J.O., LEE, J.H., KIM,J.H., KIM, Y.L., CHANG,S.W., JIN,S.G., KIM,J.A., LYOO,W.S., HAN,S.S., KU,S.K., YONG, C.S., CHOI,H.G. Gentamicin-Loaded Wound Dressing With PVA/Dextran Hydrogel. Gyongsan, **AAPS Pharmaceutical Science & Technology**; [S.I], v. 11, n. 3, p.1083–1089, 2010. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2974132/>. Acesso em: 24 dez. 2017.

IMMEGART, H. I.; THRELFALL, W. R. Evaluation of intratesticular injection of glycerol for nonsurgical sterilization of dogs. **American Journal Veterinary Research**, Columbus, v. 61, p. 544-549, 2000. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10803650>. Acesso em: 03 jan. 2017.

ISHIOKA T, SHIBATA Y, TAKAHASHI M, KANESAKA I Vibrational spectra and structures of zinc carboxylates II. Anhydrous zinc acetate and zinc stearate. **Spectrochimica Acta Part A,** [S.I.], v. 54, p. 1811–1818, 1998. Disponível em: <a href="https://doi.org/10.1016/S1386-1425(98)00063-8">https://doi.org/10.1016/S1386-1425(98)00063-8</a>>. Acesso em: 01 set. 2017.

KADAJJI, V.G., BETAGERI, G.V. Water Soluble Polymers for Pharmaceutical Applications. **Polymers,** Switzerland, v. 3, p. 1972-2009, 2011. Disponível em: < https://www.mdpi.com/2073-4360/3/4/1972>. Acesso em: 10 fev. 2016.

KELLY, C.M.; DeMERLIS, C.C.; SCHONEKER, D.R.; BORZELLECA, J.F. Subchronic toxicity study in rats and genotoxicity tests with polyvinyl alcohol. **Food and Chemical Toxicology**, Netherlands, v. 41, n. 5, p. 719-727, 2003. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12659725>. Acesso em: 11 mai. 2016.

KIM, J.O., CHOI, J.Y., PARK,J.K., KIM,J.H., JIN,S.G., CHANG,S.W., Li,D.X., HWANG, M.R.,WOO.JS., KIM,J.A., LYOO,W.S., YONG,C.S., CHOI,H.G. Development of clindamycin-loaded wound dressing with polyvinyl alcohol and sodium alginate. **Biological and pharmaceutical Bulletin**, Japan, v. 31, n. 12, p. 2277-2282, 2008.. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19043213>. Acesso em: 08 abr. 2016.

KOKABI, M. M. PVA clay nanocomposite hydrogels for wound dressing. **European Polymer Journal**, United Kingdom, v. 43, p. 773–781, 2007. Disponível em: < http:// ve4ep.com/a/19june/articles/a11.pdf>. Acesso em: 20 jun. 2017.

KUMAR, M.N.V.R.; KUMAR, N. Polymeric controlled drug-delivery systems: perspective issues and opportunities. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, United States, v. 27, n. 1, p. 1-30, 2001. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11247530>. Acesso em: 21 jul. 2016.

KUTZLER, M. WOOD, A. Non-surgical methods of contraception and sterilization. **Theriogenology**, Netherlands, v. 66, p. 514-525, 2006. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16757019>. Acesso em: 07 ago. 2016.

LANZILLOTI, P.F. **Sistemas para Liberação modificada de fármacos**. 2012. 117 f. Trabalho de conclusão de curso (pós-graduação *Lato Sensu*). Instituto de Tecnologia em Fármacos, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro. 2012. Disponível em: < https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/7783 >. Acesso em: 03 mai. 2016.

LANGER,R.S., PEPPAS,N.A.. Present and future applications of biomaterials in controlled drug delivery systems. **Biomaterials,** Cambridge, v. 2, p. 201-214, 1981. Disponível em: <

https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0142961281900594>. Acesso em: 12 nov. 2015.

LEITE, R.C.. Influência da densidade de reticulação, na liberação da rodamina B,em água,a partir de hidrogéis de PVAI: aplicação em liberação controlada de drogas. 1996. 78 f. Faculdade de Engenharia Quimica, Programa de Ciência e Tecnologia de Materiais, Universidade Estadual de Campinas, São Paulo, 1996. Disponível em:

<http://repositorio.unicamp.br/bitstream/REPOSIP/266436/1/Pereira\_BetinaMara\_M. pdf>. Acesso em: 14 mai. 2017.

LEITE, M. V. **Microcapsulas de alginato-quitosana contendo nanopartículas magnéticas para liberação controlada de progesterona**. 2014. 104 f. Dissertação (Mestrado)- Programa de Engenharia e Ciência de Materiais. Laboratório de Materiais Avançados. Centro de Ciência e Tecnologia. Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro. Campos dos Goytacazes, 2014. Disponível em: <http://uenf.br/posgraduacao/engenharia-de-materiais/wp-content/uploads/sites/ 2/2013/07/Microc%C3%A1psulas-de-Alginato-Quitosana-contendo-Nanopart %C3%ADculas-Magneticas-para-Libera%C3%A7%C3%A3o-Controlada-de-Progesterona.pdf>. Acesso em: 15 ago. 2017.

LEVY, J.K., CRAWFORD, P.C., APPEL, L.D., CLIFFORD, E.L. Comparison of intratesticular injection of zinc gluconate versus surgical castration to sterilize male dogs. **American Journal of Veterinary Research,** San Francisco, v. 69, n. 1, p. 140-143, 2008. Disponível em: <a href="https://doi.org/10.2460/ajvr.69.1.140">https://doi.org/10.2460/ajvr.69.1.140</a>>. Acesso em: 06 fev. 2018.

LINO A.S., MENDES L.C., SILVA D.F., MALM O. High density polyethylene and zirconium phosphate nanocomposites. **Polímeros**, São Carlos, v. 25, n. 5, p. 477-482, 2015. Disponível em: <a href="http://dx.doi.org/10.1590/0104-1428.2030">http://dx.doi.org/10.1590/0104-1428.2030</a>>. Acesso em: 23 nov. 2017.

LOPES C. M., LOBO J. M. S., COSTA P. Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrófilos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, [S.I.], v. 41, n. 2, p. 143-154, 2005. Disponível em: < http://www.scielo.br/pdf/rbcf/v41n2/28035.pdf>. Acesso em: 21 abr. 2016.

LOPES, C.A.P., NUNES-PINHEIRO, D.C.S., FIGUEIREDO, J.R. Imunocontracepção em mamíferos com ênfase no controle populacional de cães (Immunocontraception in mammals emphasizing dog population control). **Revista Brasileira de Reprodução Animal**, Belo Horizonte, v.29, n.3/4, p.159-166, 2005. Disponível em: < http://www.cbra.org.br/pages/publicacoes/rbra/download/pag %20159%20v29n3-4.pdf>. Acesso em: 04 jan. 2016. LORDI, N.G. . Formas farmacêuticas de liberação prolongada. In: LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H. A.; KANIE, J. L. **Teoria e prática na indústria farmacêutica**. Lisboa: Ed. Fundação Calouste Gulbenkia, 2001. p. 737-781. Acesso em: 16 fev. 2017.

LU, H.; WILKIE, C.A., DING, M., SONG. L. Thermal properties andflammability performance of poly(vinyl alcohol)/ a-zirconium phosphate nanocomposites. **Polymer Degradation and Stability,** Amsterdã, v. 96, p. 885-891, 2011. Disponível em: < https://www.researchgate.net/publication/251509167\_Thermal\_properties\_and\_flam mability\_performance\_of\_poly\_vinyl\_alcohola-zirconium phosphate nanocomposites>. Acesso em: 18 out. 2016.

MAHAPATRO A, SINGH D.K. Biodegradable nanoparticles are excellent vehicle for site directed in-vivo delivery of drugs and vaccines. **Journal of Nanobiotechnology**, United Kingdom, v. 9, p. 55–66, 2011. Disponível em: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22123084">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22123084</a>>. Acesso em: 14 dez. 2015.

MARIANO, D.M. **Nanocompósitos de Polipropileno e Fosfato de Zircônio organomodificado: influência da nanocarga e velocidade do parafuso.** 2019. 92 f. Tese (Doutorado)-Programa de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia de Polímeros, Instituto de Macromoléculas Professora Eloisa Mano, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2019. Acesso em: 20 jan. 2019.

MASSEI, G., MILLER, L. A. Nonsurgical fertility control for managing free-roaming dog populations: A review of products and criteria for field applications. **Theriogenology,** Netherlands, v. 80, p. 829–838, 2013. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23998740>. Acesso em: 17 ago. 2016.

MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO. Secretaria de Defesa Agropecuária. Departamento de Fiscalização de Insumos Pecuários –DFIP. Coordenação de Fiscalização de Produtos de Uso Veterinário –CPV, **Relatório de produtos com licenças vigentes**. **Coordenação de Fiscalização de Produtos Veterinários.** Brasília, 2012. Acesso em: 20 dez. 2015.
MELO, C.S., CUNHA Jr., A.S. FIALHO, S.L. Formas farmacêuticas poliméricas para a administração de peptídeos e proteínas terapêuticos. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, Belo Horizonte, v. 33, n. 4, p. 469-477, 2012. Disponível em: < https://www.academia.edu/25559720/Formas\_farmac %C3%AAuticas\_polim%C3%A9ricas\_para\_a\_administra %C3%A7%C3%A3o\_de\_pept%C3%ADdeos\_e\_prote%C3%ADnas\_terap %C3%AAuticos>. Acesso em: 16 fev. 2016.

MENDES, L.C., SILVA, D.F., LINO, A.S. Linear lowdensity polyethylene and zirconium phosphate nanocomposites: evidence from thermal, thermo-mechanical, morphological and low-field nuclear magnetic resonance techniques. **Journal of Nanoscience and Nanotechnology**, United States, v. 12, n. 12, p. 8867-8873, 2012. Disponível em: <a href="http://dx.doi.org/10.1166/jnn.2012.6718">http://dx.doi.org/10.1166/jnn.2012.6718</a>>. Acesso em: 23 nov. 2017.

MENDES,L.C., SILVA, D.F., LINO,A.S. Linear Low-Density Polyethylene and Zirconium Phosphate Nanocomposites: Evidence from Thermal, Thermo-Mechanical, Morphological and Low-Field Nuclear Magnetic Resonance Techniques. **Journal of Nanoscience and Nanotechnology**, United States, v. 12, p. 1-7, 2012. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\_arttext&pid=S0104-14282015000500009>. Acesso em: 23 nov.2017.

MOLINA, M., ASADIAN-BIRJAND, M., BALACH, J., BERGUEIRO, J., MICELI, E., CALDERO'N, M., Stimuli-responsive nanogel composites and their application in nanomedicine. **Chemical Society Reviews**, United States, v. 44, p. 6161, 2015. DOI: 10.1039/c5cs00199d. Disponível em: < https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2015/cs/c5cs00199d#!divAbstract>. Acesso em: 11 abr. 2017.

MOREIRA, L.D.Z. Indução da puberdade em novilhas da raça nelore Ccm progesterona veiculada em matriz polimérica. 2013. 54 f. Dissertação (Mestrado)-Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, Centro de Ciências e Tecnologias Agropecuárias, Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro. Campos dos Goytacazes. Rio de Janeiro. 2013. Disponível em: < http://uenf.br/posgraduacao/ ciencia-animal/wp-content/uploads/sites/5/2013/08/Disserta%C3%A7%C3%A3o-Leonni-Dascani-Zini.pdf>. Acesso em: 25 jan. 2016.

MORETTO A , TESOLIN, L., MARSILIO, F., SCHAIVON, M., BERNA, M., VERONESE, F.M. Slow release of two antibiotics of veterinary interest from PVA hydrogels. **Farmaco**, Padova, v. 59, n. 1, p. 1-5, 2004. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14751309>. Acesso em: 13 jan. 2016.

MOURA, M. R. Caracterização de Matriz Polimérica de Hidrogel 2+Termosensível Sintetizada a Partir de Alginato-Ca e Poli(N-isopropil acrilamida), do Tipo IPN e Semi-IPN. 2005. 97 f. Dissertação (Mestrado) – Centro de Ciências Exatas, Universidade Estadual de Maringá, Maringá, 2005. Disponível em: < http://www.dqi.uem.br/posgraduacao/arquivos/documentos/me154c.pdf>. Acesso em: 21 jan. 2017.

MURPHY, E.A., MAJETI, B.K., MUKTHAVARAM, R., ACEVEDO, L.M., BARNES, L.A., CHERESH, D.A. Targeted Nanogels: A Versatile Platform for Drug Delivery to Tumors. **Molecular Cancer Therapeutics**, Philadelphia, v. 10, n. 6, p. 972–982, 2011. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3112300/>. Acesso em: 21 jan. 2017.

NAKAYAMA, M., OKAMO, T. Intelligent thermoresponsive polymeric micelles for targeted drug delivery. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, Paris, v. 16, n. 1, p. 35-44, 2006. Disponível em: <a href="https://doi.org/10.1016/S1773-2247(06)50005-X">https://doi.org/10.1016/S1773-2247(06)50005-X</a>>. Acesso em: 16 fev. 2018.

NEVES, A. M. Utilização do método de castraçãoquímica como uma das ferramentas no controle populacional de cães no Município de Americana, SP. CONGRESSO NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA VETERINÁRIA, 3, 2009, Bonito-MS, **Anais...** Bonito. OPAS/OMS Brasil. Disponível em: < http://www.infoteca.inf.br/anclivepa/smarty/templates/arquivos\_template/ upload arquivos/docs/ANC16437.pdf>. Acesso em: 02 jan. 2016.

NISHIMURA,N. KAWATE,N., SAWADA,T., MORI,J. Chemical castration by single intratesticular injection of lactic acid in rats and dogs. **Journal of Reproduction Developement**, [S.I.] v. 38, p. 263-266, 1992. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18367099>. Acesso em: 02 jan. 2016.

NUNES,R.J.M. **Avaliação do potencial genotóxico de esteriliante químico canino a base de gluconato de zinco**. 2012. 38 f. Trabalho de conclusão de curso- Graduação em Ciências Biológicas, Departamento de Ciências Biológicas, Universidade Estadual da Zona Oeste, Rio de Janeiro. 2012. Disponível em: <a href="http://www.uezo.rj.gov.br/ojs/index.php/ast/article/view/39">http://www.uezo.rj.gov.br/ojs/index.php/ast/article/view/39</a>>. Acesso em: 20 jan. 2016.

OLIVEIRA, E.C.S. **Esterilização de cães com injeção intra-testicular de solução** à base de zinco. 2007. 67 f. Tese (Doutorado)- Programa de Pós Graduação em Ciência Animal) – Escola de Veterinária, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Belo Horizonte, 2007. Disponível em: <

http://www.bibliotecadigital.ufmg.br/dspace/bitstream/handle/1843/MASA-7B3PZK/ tese\_erika\_christina\_santos\_oliveira.pdf?sequence=1>. Acesso em: 26 set. 2016.

OLIVEIRA, E.C.S.; MOURA, M.R.; SILVA JR., V.A., PEIXOTO,C.A., SARAIVA, K.L.A., SÁ, M.J.C., DOUGLAS, R.H., MARQUES Jr., A.P. Intratesticular injection of a zinc-base solution as a contraceptive for dogs. **Theriogenology**, Netherlands, v. 68, p. 137-145, 2007. Disponível em: <

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17559925>. Acesso em: 02 jan. 2016.

OLIVEIRA, E.C.S.; SILVA; F.L.M.; MULLER, P.M., BRITO, L.T., FAGUNDES, A.K.F., SÁ, M.J.C., MELO, C.C.S., SILVA JUNIOR, V.A. Castraçao química de caninos e felinos por meio de injeção intratesticular de gluconato de zinco – quebrando paradigmas. **Revista Brasileira de Reprodução Animal**, Belo Horizonte, v. 35, p. 262-265, 2011. Disponível em: <

https://cbra.websiteseguro.com/pages/publicacoes/rbra/v35n2/RB369%20Oliveira %20pag262-265.pdf>. Acesso em: 02 jan. 2016.

OLIVEIRA, E.C.S.; MOURA, M.R.; SA, M.J.C., SILVA Jr, V.A.,KASTELIC,J.P., DOUGLAS,R.H., MARQUES Jr.,A.P. Permanent contraception of dogs induced with intratesticular injection of a zinc gluconate-based solution. **Theriogenology**, Netherlands, v. 77, p. 1056-1063, 2012. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22192397>. Acesso em: 02 jan. 2016.

ORÉFICE, R. L. Materiais poliméricos – ciência e aplicação como biomateriais. In: **Biomateriais: fundamentos e aplicações.** Rio de Janeiro: Ed. Cultura Médica, 2006. p. 530. Acesso em: 10 dez. 2015.

ORTIZ-AVILA, C.Y., CLEARFIELD, A. Polyether Derivatives of Zirconium phosphate. **Inorganic chemistry**, St. Louis, v. 24, p. 1773-1778, 1985. Disponível em: < https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ic00206a013>. Acesso em: 06 jun 2017.

PASUT, G. VERONESE F.M. PEGylation, successful approach to drug delivery. **Drug discovery today**, Netherlands, v. 10, n. 51, p. 1451-1458, 2005. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16243265>. Acesso em: 02 jan. 2016.

PRAGANA, J.I.M. Filmes e géis de polieletrólitos conjugados para aplicações em sensores e sistemas optoeletrônicos. 2013. 87 f. Dissertação (mestrado)- Programa de Pós-graduação em Química, Especialização em Química avançada, Departamento de Química, Universidade de Coimbra, Coimbra, 2013. Disponível em: < https://estudogeral.sib.uc.pt/handle/10316/25194>. Acesso em: 19 jan. 2018.

PEPPAS, N. A. Turbidimetric studies of aqueous poly(vinyl alcohol) solutions. **Die Makromolekulare Chemie,** [S.I.], v. 176, n.11, p. 3433-3440, 1975. Disponível em: < https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/macp.1975.021761125>. Acesso em: 11 jan. 2016.

PEPPAS, N.A., MERRILL, E.W. Differential scanning calorimetry of crystalline PVA hydrogels. **Journal of Applied Polymer Science**, United States, v. 20, p. 1457-1465, 1976. Disponível em: <

https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/app.1976.070200604>. Acesso em: 11 jan. 2016.

PEPPAS, C. M. Structure and Morphology of Freeze/Thawed PVA Hydrogels. **Macromolecules**, United States, v. 33, n. 7, p. 2472-2479, 2000. Disponível em: < https://doi.org/10.1021/ma9907587>. Acesso em: 11 jan. 2016.

PEPPAS, N.A.; HUANG, Y.; TORRES-LUGO, M.; WARD, J.H.; ZHANG, J. Physicochemica foundations and structural design of hydrogels in medicine and biology. **Annual Review of Biomedical Engineering**,United States, v. 2, p. 9-29, 2000. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11701505>. Acesso em: 11 jan. 2016.

PEPPAS, N. A. Gels for drug delivery. In: **Encyclopedia of materials: Science and Technology.** Amsterdam: Elsevier, 2001, p.3492. Acesso em: 12 jan. 2016.

PEIXOTO, A.C.B. Funcionalização de nanopartículas poliméricas para liberação de medicamentos sítio-dirigida. 2013. 173 f. Dissertação (Mestrado) Pós-Graduação e Pesquisa de Engenharia Química, Instituto Alberto Luiz Coimbra de Pós-Graduação e pesquisa de engenharia, Universidade federal do rio de janeiro, Rio de Janeiro, 2013. Disponível em: <

http://portal.peq.coppe.ufrj.br/index.php/producao-academica/dissertacoes-demestrado/535--105/file>. Acesso em: 03 fev. 2016. PEREIRA, D.S.J. **Cinética de libertação da efedrina em matrizes de poli(álcool vinílico).** 2010. 61 f. Dissertação (Mestrado)- Pós Graduação em Química, . Departamento de Química, Universidade de Coimbra, Coimbra, 2010. Disponível em: < https://estudogeral.uc.pt/bitstream/10316/15335/1/Tese%20Diogo %20Pereira.pdf>. Acesso em: 30 mar. 2016.

PIMENTEL, J.R.V. Liberação sustentada de progesterona em micro partículas de PHB-V e PHB-V/PCL produzidas em meio supercrítico. 2010. 138 f. Tese (doutorado)- Pós-Graduação em Reprodução animal, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Departamento de Reprodução Animal, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010. Disponível em:

<www.teses.usp.br/teses/.../10/.../Jose\_Rodrigo\_Valim\_Pimentel\_DOUTORADO>. Acesso em: 10 abr. 2016.

PINEDA, M.H., REIMERS, T.J., FAULKNER, L.C., HOPWOOD, M.L., SEIDEL, G.E. Jr. Azoospermia in dogs induced by injection of sclerosing agents into the caudae of the epididymides. **American Journal of Veterinary Research**, Schaumburg, v. 38, p. 831-838, 1977. Disponível em: <

http://www.seer.ufu.br/index.php/biosciencejournal/article/view/42078/25412>. Acesso em: 30 mai. 2016.

PINEDA, M.H., DOOLEY,M.P. Surgical and chemical vasectomy in the cat. **American Journal of Veterinary Researh,** Schaumburg, v. 45, n. 2, p. 291-300, 1984. Disponível em: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6711952">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6711952</a>. Acesso em: 30 mai. 2016.

PEPPAS, N.A Hydrogels in Medicine and Pharmacy. Vol. I-III. Florida: CRC Press, 1986. Acesso em: 08 jan. 2015.

PRESTCH, E Structural determination of organic compounds. Fouth, Revised and enlarged edition. Switzerland: Springer, 2009. Acesso em: 09 mai. 2017.

PROSANOV, I.Y., ABDULRAHMAN, S.T., THOMAS S., BULINA N.V., GERASIMOV K.B. Complex of polyvinyl alcohol with boric acid: Structure and use. **Materials Today Communications,** [S.I.], v. 14, p. 77–81, 2018. Disponível em: < https://www.researchgate.net/publication/322090676\_Complex\_of\_polyvinyl\_alcohol \_with\_boric\_acid\_Structure\_and\_use> . Acesso em: 20 jul. 2018.

PUBCHEM. PUBCHEM compound database. Disponível em: <a href="https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/">https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/</a>. Acesso em: 20 abr. 2016.

QUEIROZ, P.V.S. Desenvolvimento, caracterização e aplicação de membranas a base de celulose bacteriana e do nanocompósito celulose

**bacteriana/policaprolactona na ceratoplastia lamelar experimental em coelhos.** 2012. 66 f. Dissertação (Mestrado)- Pós-Graduação em Medicina Veterinária. Departamento de Oftalmologia Veterinária, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa,

Departamento de Offalmologia Veterinária, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, 2012. Disponivel em:

<http://www.locus.ufv.br/bitstream/handle/123456789/5122/texto%20completo.pdf? sequence=1 >. Acesso em: 02 jan. 2017.

RAMIS, L.B. **Compósitos termoplásticos contendo fosfatos e fosfonatos lamelares de zircônio e titânio.** 2007, 85 f. Dissertação (Mestrado)- Programa de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia de Polímeros, Instituto de Macromoléculas Eloisa Mano, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2007. Disponível em: < http://livros01.livrosgratis.com.br/cp034906.pdf>. Acesso em: 22 mai. 2017.

RODRIGUES, N.O.L.. **Estudo da liberação controlada de fármacos por hidrogéis PVA/ atapulgita.** 2012. 41 f. Trabalho de conclusão de curso- Curso de Engenharia de Materiais. Escola Politécnica, Engenharia de Materiais, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2012. Disponível em: <a href="http://monografias.poli.ufrj.br/">http://monografias.poli.ufrj.br/</a> monografias/monopoli10004953.pdf>. Acesso em: 10 jul. 2017.

ROGERO S.O., LORENZETTI, S.G., LOPÉRGOLO,L.C., LUGÃO, A. B. Caracterização do hidrogel de poli(N-vinil-2-pirrolidona) para uso veterinário. Instituto de pesquisas energéticas e nucleares. 2003. Butantã, São Paulo. Disponível em: < https://www.ipen.br/biblioteca/cd/inac/2002/ENAN/E11/E11\_548.PDF>. Acesso em: 10 jul. 2017.

ROSS S. D. Borates. The Infrared Spectra of Minerals. In:. **Mineralogical Society**, London: V.C. Farmer, 1974. p. 205–226. Acesso em: 03 mar. 2017.

ROUHI, M., RAZAVI, S.H., MOUSAVI, S. M. Optimization of crosslinked poly(vinyl alcohol) nanocomposite films for mechanical properties. **Materials Science and Engineering**, United Kingdom, v. 71, p. 1052–1063, 2017. Disponível em: < http://europepmc.org/abstract/MED/27987659>. Acesso em: 20 ago. 2017.

SADAHIRA, C. M. Síntese, caracterização e avaliação do perfil de liberação in vitro de hidrogéis do álcool polivinílico pH sensitivos processados por métodos físico-químicos. 2007. 72 f. Dissertação (Mestrado)- Pós-Graduação em Engenharia Metalúrgica e de Minas. Ciência e Engenharia de Materiais. Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte 2007. Disponível em: < https://ppgem.eng.ufmg.br/defesas/1020M.PDF>. Acesso em: 17 fev. 2016.

SANTIAGO, M. T. M. Avaliação do uso de esterilizante químico no controle populacional canino e de bem estar animal em uma organização não governamental do Município de Franca, SP. CONGRESSO NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA VETERINÁRIA, 3, Bonito-MS, 2009. **Anais...** Bonito. OPAS/OMS Brasil. Acesso em: 09 jan. 2016.

SAXENA, V., DIAZ, A., CLEARFIELD, A., BATTEASB J. D., HUSSAIN, M.D., Zirconium phosphate nanoplatelets: a biocompatible nanomaterial for drug delivery to cancer† **Nanoscale**, United Kingdom, v. 5, p. 2328-2336, 2013. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23392208>. Acesso em: 02 jan. 2016.

SCHMALJOHANN, D. Thermo- and pH-responsive polymers in drug delivery. **Advanced Drug Delivery Reviews,** Amsterdã, v. 58, p. 1655–1670, 2006. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17125884>. Acesso em: 20 abr. 2016.

SIEGEL, R.A., RATHBONE, M.J. Overview of Controlled Release Mechanisms. Advances in Delivery Science and Technology. In: **Fundamentals and Applications of Controlled Release Drug Delivery**. Switzerland: Springer, 2012. Disponível em: <a href="https://www.springer.com/gp/book/9781461408802">https://www.springer.com/gp/book/9781461408802</a>>. Acesso em: 16 fev. 2016.

SINGH. M., O'HAGAN, D.T. Recent advances in veterinary vaccines adjuvants. International Journal for Parasitology, Netherlands, v. 33, p. 469-478, 2003. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12782048>. Acesso em: 16 fev. 2016.

SOERENSEN, B.; SILVA, P. J. S.; CHRISTHOVÃO, F. G. Vantagens da castração química em comparação com o método tradicional de castração cirúrgica. **Universidade de Marília**, Marília, v. 1, p.1-12, 2007. Acesso em: 11 jan. 2017.

SOTO, F. R. M.; BRILHANTE, O. S.; LAROQUE, P. de O.; SOUZA-ARAUJO, N. L.; PETRELLI, M. dos S.; TOLENTINO, M. L. D. de L.; FIALHO, M. de S. Uso de esterilizante químico para saguis-do-nordeste (Callithrix jacchus) como método contraceptivo definitivo: resultados preliminares. **Scientia Vitae**, São Roque, v. 2, n. 5, p. 8-14, 2014. Disponível em: <ava.icmbio.gov.br/.../ESTERILIZANTE %20QUIMICO%20Soto\_etal\_vIn5\_2\_.pdf> Acesso em: 20 jun. 2015.

SOTO, D.; OLIVA, H. Métodos para preparar hidrogeles químicos y físicos basados em almidón: una revisión. **Revista Latinoamericana de Metalurgia y Materiales**, Venezuela, v. 32, n. 2, p. 154-175, 2012. Disponível em: < https://www.researchgate.net/publication/262478738\_Metodos\_para\_preparar\_hidro geles\_quimicos\_y\_fisicos\_basados\_en\_almidon\_Una\_revision>. Acesso em: 17 fev. 2015.

SUN L, BOO WJ, BROWNING RL, SUE H, CLEARFIELD A. Effect of Crystallinity on the Intercalation of Monoamine in r-Zirconium Phosphate Layer Structure. **Chemistry Materials**, United Ststes v. 17, p. 5606-5609, 2005. Disponível em: <a href="https://doi.org/10.1038/ncomms4589">https://doi.org/10.1038/ncomms4589</a>. Acesso em: 11 jan. 2017.

SUN, L., O'REILLY,J.Y., KONG, D., SU,J.Y., BOO,W.J., SUE, H.-J., CLEARFIELD,A. The effect of guest molecular architecture and host crystallinity upon the mechanism of the intercalation reaction. **Journal of Colloid and Interface Science**, United States, v. 333, p. 503-509, 2009. Disponível em: < http://europepmc.org/abstract/med/19296962>. Acesso em: 13 fev. 2017.

SWARBRICK, J. **Encyclopedia of Pharmaceutical Technology**. England: Inform Healthcare, 2007. Acesso em: 15 mai. 2015.

TARCHA P. J. **Polymers for controlled drug delivery**. Boca Raton: CRC press Inc, 2000. Acesso em: 17 fev. 2015.

TAVARES MIB, RODRIGUES T, SOARES, I., MOREIRA A, FERREIRA A. The use of solid state NMR to characterize high density polyethylene/organoclay nanocomposites. **Chemistry and Chemical Technology**, Ukraine, v. 3, n. 3, p. 187-190, 2009. Disponível em: <. http://dx.doi.org/10.1021/ma9516753.22>. Acesso em: 10 dez. 2017.

UHRICH, K.E. Polimeric systems for Controlled Drug release. **Chemical Reviews**, United States, v. *99*, n. 11, p. 3181–3198, 1999. Disponível em: < https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/cr940351u>. Acesso em: 10 fev. 2015.

VERONESE, F.M., VANNUCCHI, C.I., ANGRIMANI, D.S.R., EYHERABIDE, A.R., MAZZEI, C.P., LUCIO, C.F., MAIORKA, P.C., SILVA L.C.G., M. NICHI Effects of intratesticular administration of zinc gluconate and dimethyl sulfoxide on clinical, endocrinological, and reproductive parameters in dogs. **Theriogenology**, Nethejrlands v. 84, p. 1103–1110, 2015. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26174036>. Acesso em: 20 fev. 2016.

VEIGA, F., SALSA, T., PINA, E. Oral controlled release dosage forms. II. Glassy polymers in hydrophilic matrices. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, England, v. 24, p. 1-9, 1988. Disponível em: < https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/03639049809082346>. Acesso em: 20 fev. 2016.

VIEIRA, A.M.L.; ALMEIDA, A.B.; MAGNABOSCO, C. Programa de controle de populações de cães e gatos do Estado de São Paulo: Módulo III- Recolhimento de animais. **Boletim Epidemiológico Paulista**, v. 2, p. 12-81, 2009. Disponível em: < http://www.saude.sp.gov.br/resources/ccd/publicacoes/publicacoes-ccd/manuais-normas-e-documentos-tecnicos/manuaisnormasedocumentostecnicos1\_-\_manual\_de\_controle\_de\_populacoes\_de\_caes\_e\_gatos\_no\_estado\_de\_sao\_paulo \_-2009.pdf>. Acesso em: 29 dez. 2015.

VILLANOVA, J.C.O., OREFICA, R.L., CUNHA, A.S. Aplicações Farmacêuticas de Polímeros. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, São Carlos, v. 20, n. 1, p. 51-64, 2010. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php? script=sci\_abstract&pid=S0104-14282010000100012&Ing=en&nrm=iso&tIng=pt>. Acesso em: 19 jul. 2017.

WANG, M. Neutersol: intratesticular injection induces sterility in dogs. In: SECOND INTERNATIONAL SYMPOSIUM BY ACC&D ON NON-SURGICAL CONTRACEP-TIVE CONTROL IN CATS AND DOGS. Breckenridge. Colorado. 2004. **Anais...** Colorado. AAC-D. Disponível em: http://www.acc-d.org/docs/default-source/2nd-symposium/2004-symposium-proceedings-final.pdf?sfvrsn=2>. Acesso em: 21 abr. 2018.

WATAYA, C.H. **Desenvolvimento de menisco de Poli(Álcool Vinílico) (PVA) personalizado com auxílio da prototipagem rápida.** 2012. 78 f. Tese (Doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Engenharia Mecânica, Faculdade de Engenharia Mecânica, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2012. Disponível em: < http://www.unicamp.br/unicamp/ju/527/a-prova-de-impacto>. Acesso em:12 jul. 2018.

WEN, H., PARK, K. Oral controlled release Formulation design and drug Delivery. Theory to Practice. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc., 2010. Disponível em: <

https://www.wiley.com/en-us/Oral+Controlled+Release+Formulation+Design+and+Dr ug+Delivery%3A+Theory+to+Practice-p-9780470253175>. Acesso em: 15 fev. 2017.

XIAO, H., DAI,W., KAN,Y., CLEARFIELD,A.,LIANG., H. Amine-intercalated-zirconium phosphates as lubricant additives. **Applied Surface Science,** Holanda, v. 329, p. 384-389, 2015. Disponível em: <

https://www.researchgate.net/publication/273164001\_Amine-intercalated\_azirconium\_phosphates\_as\_lubricant\_additives>. Acesso em: 07 dez. 2017.

YANG, Y., LIU, C., HU, H. Preparation and properties of poly(vinyl alcohol)/exfoliated α-zirconium phosphate nanocomposite film. **Polymer Testing**, Inglaterra, v. 28, p. 371–377, 2009. Disponível em: <

https://www.researchgate.net/publication/221992720\_Preparation\_and\_properties\_of \_polyvinyl\_alcoholexfoliated\_a-zirconium\_phosphate\_nanocomposite\_films>. Acesso em: 05 fev. 2018

YUE, J.; ZHAO, C.; DAI, Y.; HUI, L.; YUNTAO, L. Catalytic effect of exfoliated zirconium phosphate on the curingbehavior of benzoxazine. **Thermochimica Acta**. Netherlands, v. 650, p. 18 – 25, 2017. Disponível em: < http://dx.doi.org/10.1016/j.tca.2017.01.005>. Acesso em: 21 jul . 2017.

ZARBIN A. J.G. Química de (nano)materiais. **Química Nova**, Campinas, v. 30, n. 6, p. 1469-1479, 2007. Disponível em: < http://www.scielo.br/pdf/qn/v30n6/a16v30n6.pdf>. Acesso em: 21 jul. 2017.

ZHAO, Q., LI, B. pH-controlled drug loading and release from biodegradable microcapsules.Nanomedicine: **Nanotechnology, Biology and Medicine**, Netherlands, v. 4, n. 4, p. 302-310, 2008. Disponível em: < https://www.google.com/ search?client=firefox-b-d&q=ZHAO%2C+Q.%2C+LI%2C+B.+(2008).+pH-controlled+drug+loading+and+release+from+biodegradable+microcapsules.Nanome dicine%3A+Nanotechnology%2C+Biology+and+Medicine%2C+4(4)%2C+302-310>. Acesso em: 01 abr. 2016.

## APÊNDICE A – PRODUÇÃO CIENTÍFICA DO DOUTORADO

CARVALHO, A. L. F., FREITAS, D. F. S., MARIANO, D. M., MATTOS, G. C., MEN-DES, L.C.. The influence of zinc gluconate as an intercalating agent on the structural, thermal, morphologic, and molecular mobility of lamellar nanofiller. **Colloid and Polymer science**, Switzerland, v. 296, n. 6, p. 1079–1086. 2018. Disponível em: <a href="https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00396-018-4319-6">https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00396-018-4319-6</a>.

CARVALHO.A.L.; MENDES, L. C., FREITAS, D. F. S. Preparation and characterization of nanocomposites based on poly (vinyl alcohol) and zirconium phosphate for controlled release. In: Brasil MRS-Meeting, 16,2017, Gramado-RS. **Anais...** Gramado: SBPMAT, 2017. Pôster.

CARVALHO, A.L.; MENDES, L. C., FREITAS, D. F. da S. Synthesis and characterization of composites based on poly (vinyl alcohol) and zirconium phosphate for controlled release. In: SIMPOSIO ARGENTINO DE POLÍMEROS, 17, 2017, Los Cocos, ARG. **Anais...** Los Cocos: SAP , 2017. Pôster.

CARVALHO.A.L., MENDES, L. C., FREITAS, D. F. S. Nanocompósitos de poli(álcool vinílico) e fosfato de zircônio: preparação e caracterização térmica. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE POLÍMEROS, 14, 2017, Águas de Lindóia-SP. **Anais...** Águas de Lindóia: ABPol. Apresentação Pôster.