UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE QUÍMICA
Programa de Pós-Graduação em Química

SUELEN HARUMI TAKAHASHI

**Desenvolvimento de Hidrogéis Inteligentes como
meio de Liberação Controlada de Fármaco**

Versão corrigida

São Paulo

Data do Depósito na SPG:
15/05/2014

SUELEN HARUMI TAKAHASHI

**Desenvolvimento de Hidrogéis Inteligentes como
meio de Liberação Controlada de Fármaco**

*Tese apresentada ao Instituto de Química da
Universidade de São Paulo para obtenção do
Título de Doutor em
Química*

Orientadora: Profa. Dra. Susana Inés Córdoba de Torresi

São Paulo
2014

Aos meus pais Nelson e Lidia

AGRADECIMENTOS

À minha família, especialmente aos meus pais, Nelson e Lidia, e as minhas irmãs Érica e Karen por todo apoio e carinho.

À Susana pela orientação, paciência e compreensão.

Aos companheiros de laboratório que me acompanharam durante a minha jornada no Laboratório de Materiais Eletroativos (LME).

Aos professores Doutores Luiz Henrique Catalani e Flávio Maron Vichi pelas dicas e conselhos no exame de qualificação.

Ao Luiz Lira pelas discussões referentes ao trabalho.

Aos membros da Secretaria de pós-graduação por todo o suporte.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pela bolsa concedida (Proc. 141950/2009-9).

Aos meus sogros pelo acolhimento e todo carinho.

Ao meu querido companheiro André por todo apoio, amizade e companheirismo dedicado a mim.

RESUMO

Takahashi, S.H. **Desenvolvimento de Hidrogéis Inteligentes como meio de Liberação Controlada de Fármacos**. 2014. 79p. Tese - Programa de Pós-Graduação em Química. Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo.

O objetivo principal deste trabalho foi a formação de um material que possa responder aos estímulos pH e elétrico na liberação controlada de fármaco. Assim, hidrogéis condutores foram obtidos pela combinação do hidrogel de ácido acrílico com o polímero condutor polipirrol. O polipirrol foi eletroquimicamente polimerizado no interior do hidrogel e o material obtido (AA-PPI) conservou a propriedade de intumescimento que é característico dos hidrogéis e a eletroatividade, dos polímeros condutores. Além disso, o grau de intumescimento variou com a força iônica e pH. A liberação da safranina pelo hidrogel de AA-PPI foi estudada combinando os estímulos de pH e potencial e o resultado mais interessante foi a obtenção do perfil cuja velocidade de liberação foi constante, indicando uma cinética de ordem zero. Liberação do tipo liga-desliga foi estudada com o intuito de verificar se o AA-PPI pode ser controlado por pH e/ou potencial elétrico. Foi observado que dependendo da combinação de pH e potencial, o hidrogel pode ser controlado, por variação de pH ou de potencial elétrico. Outro hidrogel sintetizado foi o do hidrogel de AA contendo o poli(3,4-etilenodioxitiofeno):poli(estireno sulfonado), este por sua vez foi polimerizado quimicamente. Porém os resultados preliminares indicaram incompatibilidade entre os dois polímeros.

Palavras-chave: Polímero Condutor, Hidrogel, Liberação Controlada, Polipirrol, Ácido Acrílico, Multi-estímulo.

ABSTRACT

Takahashi, S.H. **Development of Smart Hydrogels as Controlled Drug Delivery Systems.** 79p. PhD Thesis - Graduate Program in Chemistry. Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo.

The aim of this work was to obtain a material that can respond to both pH and potential stimuli for drug release. Thus, electroactive hydrogels were synthesized by the combination of the properties of acrylic acid hydrogels with the conducting polymer polypyrrole. The polypyrrole was electrochemically polymerized into the hydrogel (AA-PPI), and the material retained the swelling properties that is characteristic of hydrogels and electroactivity of conducting polymers. Furthermore, the degree of swelling varied with the ionic strength and pH. The safranin release by AA-PPI was measured under the combination of pH and potential stimuli and the most interesting result was obtained from the linear profile indicating a zero-order kinetics. On-off release profile was studied in order to verify if the AA-PPI can be controlled by pH and/or electric potential. Depending on the combination of pH or electrochemical potential, the hydrogel had pH or electrochemical control. Other hydrogel synthesized was from AA hydrogel containing poly(3,4-ethylenedioxythiophene):polystyrene sulfonate, this, in other hand, was chemically polymerized. However, preliminary results indicate incompatibility between the two polymers.

Keywords: Conducting Polymer, Hydrogel, Controlled Drug Delivery, Polypyrrole, Acrylic Acid, Multi-stimuli.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	9
1.1 – Liberação Controlada:	9
1.1.1 – Hidrogel:	10
1.1.1.1 – Hidrogel de poli(ácido acrílico) (PAA):.....	15
1.1.2 – Polímero Condutor (PC):	17
1.1.2.1 – Polipirrol:	20
1.1.3 – Hidrogel com Polímero Condutor:	22
2. OBJETIVO.....	27
3. PARTE EXPERIMENTAL	28
3.1 – Reagentes:.....	28
3.2 – Síntese do hidrogel de poli(ácido acrílico) (AA):.....	28
3.3 – Síntese da rede condutora semi-interpenetrante (AA-PPI):.....	28
3.4 – Caracterização:	29
3.4.1 – Grau de intumescimento:	29
3.4.2 – Voltametria cíclica:	30
3.5 – Liberação controlada de fármacos:	30
3.5.1 – Sem a aplicação de potencial:.....	30
3.5.2 – Com aplicação de potencial:	30
3.6 – Síntese do hidrogel de poli(ácido acrílico) com poli(3,4-etilenodioxitiofeno): poliestireno sulfonado (PAA/Au-PEDOT:PSS):	31
3.6.1 – Voltametria cíclica:	31
3.6.2 – Liberação controlada:.....	32
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	33
4.1 – Síntese da rede condutora semi-interpenetrante (AA-PPI):.....	33
4.2 – Grau de Intumescimento:	34
4.3 – Voltametria Cíclica:.....	40
4.4 – Liberação controlada de fármacos:	41
4.4.1 – Estimulado pelo pH, sem a aplicação do potencial:	42
4.4.1.1 – Hidrogel de Ácido Acrílico:	42
4.4.1.2 – Hidrogel de Ácido Acrílico com Polipirrol.....	44

4.4.1.3 – Comparação entre hidrogel com e sem o polipirrol:	47
4.4.2 – Estimulado pelo potencial, mantendo o mesmo pH:	49
4.4.2.1 - Hidrogel de AA-PPi:	49
4.4.2.1.1 – pH 3,8:.....	49
4.4.2.1.2 – pH 6,4:.....	52
4.4.2.1.3 – pH 13:.....	54
4.4.2.2 – Hidrogel de AA-PPi:	58
4.4.2.2.1 - - 0,4 V:.....	58
4.4.2.2.2 - + 0,4 V:.....	61
4.4.3 - Sistema Liga-desliga:.....	63
4.4.4 – PAA/Au-PEDOT:PSS:	69
5. CONCLUSÕES.....	72
6. REFERÊNCIAS	73
Súmula Curricular	76

1. INTRODUÇÃO

1.1 – Liberação Controlada

A longevidade da população brasileira tem aumentado. Segundo as estimativas realizadas pelo IBGE (1), no início da década de 1990 a expectativa de vida era de 66 anos saltando para 68,6 anos no começo de 2000. A razão deste aumento se deve às melhores condições sanitárias, à facilidade ao acesso às informações e principalmente à descoberta de remédios e vacinas para a cura ou tratamento de doenças. Consequentemente, tem-se observado um incremento no uso de medicamentos.

Com a vida atribulada e repleta de compromissos, a ingestão de remédios, principalmente no horário demarcado, é levada ao esquecimento pela população, tornando o tratamento ineficaz. Por este motivo, pesquisas pela busca de formulações adequadas têm sido realizadas com o intuito de obter um sistema de liberação controlada em que as matérias primas possuem a finalidade de alterar a liberação do princípio ativo, liberando-o de forma prolongada e mantendo a sua concentração no sangue no nível terapêutico (concentração em que há a maior eficiência do fármaco), como pode ser observado na Figura 1. A combinação dessas duas características (liberação prolongada mantendo a concentração do fármaco no nível terapêutico), leva à diminuição da frequência de ingestão do remédio, diminuindo também a incidência e/ou intensidade dos efeitos colaterais, aumentando assim, a aceitação do paciente ao tratamento. Essas características são importantes, principalmente em algumas patologias cujo tratamento requer variações mínimas nos níveis terapêuticos e menor frequência de administração,

principalmente quando se trata de doenças crônicas como a hipertensão, epilepsia, diabetes do tipo II.

Figura 1: Gráfico hipotético da concentração do fármaco presente na corrente sanguínea em função do tempo. Linha em azul: terapia convencional de administração de drogas. Linha em verde: liberação controlada.

1.1.1 – Hidrogel

Um dos sistemas mais pesquisados e aplicados na área farmacêutica e biomedicina tem sido os hidrogéis, pois apresentam características semelhantes ao tecido vivo. A comparação é atribuída à capacidade do hidrogel absorver e reter grande quantidade de água, à elasticidade da cadeia polimérica que o compõe e por apresentarem biocompatibilidade (2).

Os hidrogéis são formados por polímeros e a sua solubilização é impossibilitada em função da presença de ligações cruzadas (reticulantes) que une uma cadeia polimérica à outra. Os reticulantes também são os responsáveis pela estrutura tridimensional do hidrogel, e eles podem ser físicos (interação de van der Waals, ligações de hidrogênio entre o agente reticulante e as cadeias poliméricas) ou químicos (ligações covalentes entre eles) (3). As cadeias poliméricas que constituem o hidrogel podem ser formadas por homopolímeros ou copolímeros e,

dependendo da sua composição química, podem ser hidrofóbicas ou hidrofílicas e podem ser classificados como neutro ou iônico dependendo da carga do grupo lateral presente na cadeia polimérica do material.

A combinação de duas cadeias poliméricas de composições diferentes com agentes reticulantes podem formar hidrogéis do tipo semi-interpenetrante (semi-IPN) ou interpenetrante (IPN), resultando em hidrogéis com diferentes propriedades sejam elas mecânicas, intumescimento, entre outras. Os hidrogéis do tipo semi-IPN consistem em uma das cadeias poliméricas reticulada e uma outra sem ligações cruzadas, apenas entrelaçada entre os poros do hidrogel formado. O IPN por outro lado, é resultado da reticulação de uma cadeia polimérica em uma outra já existente, ou seja é formado por duas redes poliméricas entrelaçadas entre si. A diferença estrutural pode ser observada na Figura 2.

Figura 2: Estrutura hipotética do hidrogel do tipo semi-IPN (A) e IPN (B) onde os traços em azul e em alaranjado são cadeias poliméricas distintas e os traços pontilhados correspondem ao agente reticulante de cada cadeia polimérica referente à cor do traço cheio.

Além disso, a propriedade que torna o hidrogel único é que ele pode mudar a sua forma ou volume, intumescendo, desintumescendo ou curvando-se em resposta ao estímulo externo aplicado, como por exemplo, variação de pH, força iônica, temperatura ou potencial elétrico, podendo retornar à sua forma inicial quando o

material é submetido ao meio original e, por este motivo, são conhecidos como hidrogéis inteligentes. A magnitude da deformação e o tempo de resposta desses hidrogéis são influenciados por alguns parâmetros como a massa molecular, conformação da cadeia polimérica, a hidrofiliicidade do polímero, a área e a funcionalização do monômero empregado e da densidade de carga do polímero (4).

Atualmente, os hidrogéis sensíveis à temperatura são os sistemas poliméricos mais bem estudados. Eles possuem grupos hidrofóbicos, como metil, etil, e propil. Um dos polímeros mais conhecido é o poli(N-isopropil acrilamida) ou PNIPAAm. A sua popularidade se deve a uma característica do material que é a baixa temperatura crítica de solução (LCST) em aproximadamente 32°C em água, em que hidrogéis contendo o PNIPAAm exibem transição de fase em soluções aquosas quando a temperatura é aumentada acima da LCST. Guilherme e colaboradores (5) estudaram a afinidade entre o hidrogel de poliacrilamida com as cadeias poliméricas do PNIPAAm entrelaçada nas cadeias do hidrogel (tipo semi-IPN) com os corantes azul de metileno e Alaranjado II em função da temperatura. Eles observaram que a afinidade dos corantes pelo material variou com a temperatura da seguinte forma: acima da LCST, o PNIPAAm tornou o material mais hidrofóbico, aumentando a solubilidade do azul de metileno e diminuindo a solubilidade do Alaranjado II no hidrogel, uma vez que o azul de metileno é um corante menos hidrofílico do que o Orange II.

Como o corpo humano possui variações de pH ao longo do trato gastrointestinal, e também em algumas áreas específicas, por exemplo, em determinados tecidos e áreas tumorais, os hidrogéis podem proteger o fármaco em um determinado pH e liberando-o em um outro(6). Portanto, os hidrogéis que contêm grupos ionizáveis podem formar os íons correspondentes ao grupo, ocorrendo a

repulsão eletrostática entre eles, aumentando a pressão osmótica no interior da matriz polimérica, causando uma expansão da estrutura tridimensional do hidrogel, liberando o fármaco no local desejado. Um exemplo é o hidrogel formado a partir do monômero ácido acrílico que possui a capacidade de absorver água e é sensível ao pH, pois possuem em sua estrutura grupos carboxila ($-\text{COOH}$) ionizáveis em pH acima do valor do seu pKa de 4,2, formando carboxilatos. Os antibióticos ou peptídeos que são instáveis em meio ácido podem ser “carregados” pelo hidrogel de ácido acrílico por todo o trato gastrointestinal superior (pH do estômago em torno de 2), ocorrendo pouca liberação do fármaco, pois ele intumescce muito pouco neste meio, possibilitando a liberação da droga intacta no trato gastrointestinal inferior (intestino), local em que o meio varia de neutro a básico. A liberação do fármaco no trato gastrointestinal inferior é extremamente interessante pois é o local onde ocorre a absorção dos nutrientes dos alimentos e das drogas ocorrendo em seguida a sua liberação na corrente sanguínea, (7–10), diminuindo assim a quantidade da droga ministrada e o seu efeito colateral.

Quase todos os hidrogéis sensíveis ao pH também podem responder ao estímulo elétrico pois, dependendo do potencial aplicado e do meio, pode ocorrer a oxidação ou redução da água, formando íons H^+ ou OH^- respectivamente, variando o pH no interior do hidrogel, quando este está conectado ao eletrodo. Jeong e colaboradores (11) estudaram o efeito do pH e campo elétrico aplicados no hidrogel IPN de ácido hialurônico e poli(álcool vinílico). Eles observaram que o intumescimento do hidrogel aumentou com o aumento do pH devido à formação de íons. Em pH abaixo do pKa do ácido hialurônico que é de 2,9, a maioria dos grupos carboxila do ácido hialurônico estão sob a forma de $-\text{COOH}$. Já em pH mais alto do que o pKa, muitos desses grupos apresentam a forma de carboxilatos, aumentando

a repulsão eletrostática entre eles, aumentando o intumescimento. Outro fator que corrobora com o aumento do intumescimento com pH é que em pH acima de 8 há a desprotonação do grupo OH do álcool polivinílico, apresentando assim, sensibilidade ao pH do meio. Além disso, quando o potencial aplicado foi ligado-desligado, o material apresentou uma mudança na sua massa, encolhendo e intumescendo conforme a aplicação do estímulo, se era fornecido ou retirado (liga-desliga). Quando o hidrogel foi submetido ao potencial de 5,0 V, ocorreu o encolhimento do material pois houve a geração de prótons que neutralizam os íons carboxilatos, diminuindo a repulsão entre eles, diminuindo o intumescimento. Quando o estímulo é desligado, o hidrogel volta à forma original, aumentando a repulsão entre as cadeias poliméricas, aumentando a absorção de água.

A liberação da proteína Albumina foi realizada a partir de um hidrogel que responde aos estímulos da variação do pH e com a aplicação de potencial elétrico (12). O hidrogel foi formado a partir de quitina e acrilamida tendo como agente reticulante o Fe^{+3} . Uma placa de titânio com o material foi aplicado como cátodo e outra placa de titânio encoberto foi o ânodo. A proteína foi inserida no hidrogel aplicando potencial de -2,0 V no cátodo. Os pesquisadores observaram que em meio ácido, em potencial de +0,8 V ou sem a aplicação do potencial, a liberação da albumina foi desprezível. Porém, com a aplicação de -0,8 V ocorreu a formação dos íons OH^- que reagiram com o H^+ do COOH , assim a ligação de hidrogênio é quebrada, e a repulsão dos COO^- leva a liberação da proteína. Outro fator que corrobora é que com a aplicação do potencial há a redução do ferro, ocorrendo a desintegração do hidrogel, liberando a albumina. Como os hidrogéis sensíveis ao potencial elétrico podem encolher ou aumentar de tamanho reversivelmente, eles

tem sido aplicados em sensores eletroquímicos, membrana de separação, músculo artificial, crescimento celular e sistema de liberação controlada (13–15).

Nos últimos anos, houve um aumento no interesse em sistemas de liberação controlada de fármaco sensível ao campo elétrico como regulador externo da liberação de droga a partir de sistemas transdérmicos ou implantado subcutaneamente. Com a aplicação do potencial, uma mudança na polaridade, no pH ou força iônica no gel é esperada, resultando em uma variação da pressão osmótica do sistema, que é a responsável pela liberação do fármaco(16). As vantagens desse sistema são: drogas de tamanho grande e neutras podem ser incorporadas e liberadas por este sistema, facilidade em controlar a velocidade de liberação simplesmente controlando o potencial aplicado. Além disso, a liberação com estímulo elétrico permite a incorporação de sensores e da microeletrônica como forma de resposta ou monitoramento da droga liberada. A grande limitação do uso do hidrogel aplicado neste sistema é que, em baixos potenciais, o estímulo elétrico não é facilmente transmitido por toda a estrutura devido à baixa condutividade da cadeia polimérica, necessitando assim da aplicação de um potencial elevado ($\geq 5 \text{ V cm}^{-1}$).

1.1.1.1 – Hidrogel de poli(ácido acrílico) (PAA):

Os hidrogéis de poli (ácido acrílico) são formados a partir do monômero ácido acrílico (Figura 3). O PAA é um polieletrólito aniônico e, em pH acima de 4,25 os grupos carboxilas são ionizados formando os íons carboxilatos e prótons. A ionização leva a repulsão eletrostática entre os grupos aniônicos, causando uma expansão da cadeia tridimensional do polímero. Dentre os hidrogéis superabsorventes comerciais, o PAA é o principal.

Os hidrogéis semi-interpenetrantes ou interpenetrantes contendo o poli (ácido acrílico) têm sido pesquisados e podem apresentar resposta à temperatura, campo elétrico e pH. Entre as inúmeras potenciais aplicações desse hidrogel podemos citar: meio de liberação de fertilizantes (17), remoção de metais pesados (18) e recuperação de áreas desertificadas (19). Além disso, o PAA tem sido particularmente aplicado como músculo artificial.

A pesquisa de géis poliméricos como músculo artificial começou com a modulação do pH como estímulo e em seguida envolveu a ativação do potencial elétrico. A mudança na estrutura do hidrogel em resposta ao potencial elétrico foi inicialmente reportada em 1960 no trabalho pioneiro usando o PAA reticulado com alcoóis polivalentes e com poliacrilonitrila contendo ácido acrílico. Outros trabalhos tendo o ácido acrílico como um dos monômeros na formação do hidrogel para a aplicação como músculo artificial foram publicados (20–22). Com a aplicação do potencial entre 12 a 30 V, o hidrogel se curvou em direção ao ânodo e quando a aplicação é suspensa, o material retornou à sua posição inicial. Com as sucessivas aplicações e suspensões do potencial aplicado, e o hidrogel apresentou resposta correspondente ao estímulo, o material apresentou característica similar ao músculo artificial.

Por apresentar biocompatibilidade, o ácido acrílico tem sido pesquisado como um dos componentes na formação do hidrogel para a aplicação em liberação eletricamente estimulada. Kim e colaboradores (23) sintetizaram hidrogéis interpenetrante baseados em ácido acrílico e poli(álcool vinílico) e estudaram a liberação de um fármaco iônico e neutro sob a aplicação de um potencial. Eles observaram que a quantidade da droga liberada aumentou com o potencial aplicado, sendo que o perfil de maior liberação apresentado foi com potencial em 10 V. Além

disso, quando o estímulo foi ligado, o comportamento de rápida liberação foi observado e quando foi desligado houve uma diminuição na velocidade de liberação, apresentando um perfil liga-desliga. Outro fator que influenciou a liberação foi o gradiente de pH atribuído à eletrólise da água. Assim, o movimento dos íons em direção ao contra eletrodo movido pela força atrativa causada pelo gradiente de pH no interior do hidrogel pode também ter influenciado na liberação. Eles observaram ainda que a liberação tanto o fármaco iônico como o neutro responderam ao estímulo aplicado. Porém a magnitude da diferença entre o liga e desliga foi maior para o fármaco iônico, indicando que a taxa de liberação foi influenciada não somente pela mudança do pH local, devido à eletrolise, mas também pela eletroforese da droga carregada.

Figura 3: Estrutura do monômero ácido acrílico.

1.1.2 – Polímero Condutor (PC)

O polímero eletroquimicamente condutor polipirrol foi descoberto antes de 1960, mas pouco se sabia sobre o polímero e a descoberta foi essencialmente perdida (24). Porém em 1977, Alan MacDiarmid, Hideki Shirakawa e Alan Heeger (25) observaram um aumento de dez milhões de vezes na condutividade elétrica do poliacetileno dopado com iodo e este material foi reconhecido como o primeiro polímero condutor. O poliacetileno é um polieno não cíclico e é um dos polímeros mais estudados. Entretanto, ele possui limitações significantes como dificuldade no processamento e alta instabilidade ao ar. Ao contrário do poliacetileno, polienos

cíclicos são conhecidos por serem termicamente estáveis devido à sua aromaticidade (26). Consequentemente, o desenvolvimento de polímeros condutores para diferentes aplicações tem recebido muita atenção. Polieteres cíclicos como o polipirrol, o politiofeno, a polianilina e o poli(3,4-etilenodioxitiofeno) (PEDOT), têm exibido boa estabilidade, condutividade e a sua síntese é relativamente fácil (27).

Os polímeros condutores podem ser formados quimicamente ou eletroquimicamente. As sínteses químicas não só oferecem muitas rotas possíveis para sintetizar uma variedade de PCs, mas também permite a produção em grande escala desses materiais, que não é possível na síntese eletroquímica. Já a síntese eletroquímica é uma alternativa comum para a formação de PCs, pois o procedimento é relativamente direto (28). A preparação eletroquímica leva ao ano de 1968 quando o “pirrol preto” foi formado como um precipitado em um eletrodo de platina pela exposição de uma solução aquosa de pirrol e ácido sulfúrico aplicando um potencial oxidativo (29).

Após a formação quimicamente ou eletroquimicamente, o PC formado é composto das cadeias poliméricas associados aos contraíons. A oxidação do polímero envolve a extração de n consecutivos elétrons a partir de todas as cadeias poliméricas, criando cargas positivas ao longo do material. Solventes e contraíons do eletrólito penetram na cadeia balanceando a carga e a pressão osmótica. Hoje, a polimerização eletroquímica é obtida usando a configuração de três eletrodos (eletrodo de trabalho, referência e contra ou auxiliar) inseridos em uma solução contendo o monômero em uma solvente apropriado e eletrólito (dopante). A corrente passa através da solução e ocorre a deposição eletroquímica no eletrodo de trabalho. Os monômeros presentes na superfície onde ocorre a polimerização sofre a oxidação para formar radicais catiônicos que reagem com outros monômeros

ou com outros radicais, formando cadeias poliméricas insolúveis na superfície do eletrodo. Um número de importantes variáveis deve ser considerado como, por exemplo, o tempo e temperatura de deposição, solvente, eletrólito, eletrodo e potencial aplicado. Cada um desses parâmetros tem um efeito na morfologia do filme (espessura e topografia), propriedades mecânicas, e condutividade, que são propriedades que impacta diretamente na utilização do material em aplicações biomédicas.

A diferença mais significativa entre os métodos eletroquímico e químico na síntese dos PCs é a possibilidade de formar filmes finos, na ordem de 20 nm, usando a síntese eletroquímica, porém o filme formado é difícil de ser removido da superfície do eletrodo e a modificação na cadeia ou na estrutura química do material obtido é dificultada.

PCs são cadeias orgânicas contendo ligações simples e duplas alternadas que conferem ao polímero a propriedade semicondutora do metal. A série de ligações duplas e simples alternadas, que é gerada pela sobreposição da nuvem eletrônica dos orbitais p para formar o orbital molecular π , é referida como um sistema conjugado. Essa ligação π pode ser descrita em termos da densidade eletrônica que é delocalizada ao longo da cadeia, permitindo a mobilidade da carga em toda a cadeia polimérica e entre cadeias adjacentes. Porém ela é limitada pela interação Coulômbica. Antes da dopagem o sistema é isolante, porém, a condutividade dos filmes pode ser aumentada em 12 ordens de magnitude dependendo do tipo de dopante (30).

A dopagem é o processo de oxidação ou redução de um polímero e fornece a neutralização da carga por um ânion ou cátion, respectivamente. Quando o polímero está dopado, um sistema com PC de carga líquida zero é formado devido à

associação dos contra íons com a cadeia do PC carregada. A atração dos elétrons em uma unidade repetitiva com o núcleo da unidade vizinha possibilita a mobilidade da carga ao longo da cadeia e entre elas e esse movimento da carga ao longo do PC produz condutividade elétrica.

Por possuírem propriedades elétricas semelhantes aos metais e semicondutores inorgânicos e por serem fáceis de serem sintetizados, os PCs têm sido aplicados na indústria de microeletrônicos, incluindo baterias, dispositivos fotovoltaicos e eletrocromicos, além do campo biológico. Pesquisas aplicando os PCs na área biológica expandiram muito com a descoberta de que esses materiais são biocompatíveis, podendo ser aplicados em sensores, na engenharia de tecidos pois, nervos, tecidos, músculos e células cardíacas, respondem ao impulso elétrico, além de dispositivos de liberação controlada (31).

A liberação controlada de fármacos é possível uma vez que os PCs podem ser dopados por uma variedade de moléculas, sais, peptídeos e também drogas. Para que as moléculas possam ser aplicadas como dopantes elas devem ser carregadas, não devem apresentar eletroatividade e estar presente na solução com o monômero do PC na solução onde ocorrerá a polimerização e, quando é aplicado um potencial em que o polímero condutor se torne neutro ou apresente a mesma carga que a droga, o fármaco é então liberado.

1.1.2.1 – Polipirrol

O polipirrol (Figura 4) é um polímero condutor de cor preta obtida a partir da polimerização eletroquímica ou química do seu monômero pirrol. A primeira descrição da polimerização do polipirrol altamente estável sobre eletrodo de platina pela oxidação anódica do monômero em acetonitrila foi realizado por Diaz e

colaboradores (28) em 1979. No mesmo ano, Kanazawa e colaboradores polimerizaram o polipirrol em solução aquosa de ácido sulfúrico sob eletrodo de platina e obtiveram um filme conhecido como “pirrol preto” que é insolúvel em água e em solventes orgânicos com condutividade em torno de 10^2 S cm^{-1} e foram estáveis ao ar(32). Devido a essas características e por ser biologicamente compatível, o polipirrol tem sido aplicado em biossensores, como músculo artificial e em dispositivos para a liberação controlada de fármacos.

Um filme de polipirrol obtido eletroquimicamente sobre a superfície de um microeletrodo de ouro foi obtido tendo a droga como o contraíon do polímero formado(33). A droga liberada do microchip foi controlada pela aplicação de potenciais de -0,5 V a -1,0 V. Eles observaram que a quantidade do fármaco liberada aumentou com o incremento do potencial de redução aplicado no PC. Além disso, foi possível obter uma liberação de modo pulsado, ou seja, quando o potencial de -1,0 V foi aplicado, a liberação do ácido sulfossalicílico foi observado e quando o potencial foi interrompido, não foi observado a liberação do mesmo. Assim, perfis de liga-desliga da liberação do fármaco também podem ser obtidos.

Como foi já mencionado, o método utilizado na formação do PC influencia na sua biocompatibilidade e na liberação do fármaco. Assim, Thompson e colaboradores(34) estudaram o efeito do dopante, junto com a droga neutrofina-3. Eles observaram que não somente o filme de polipirrol facilitou o crescimento dos neuritos mas houve um aumento significativo quando os dopantes utilizados foram o para-tolueno sulfonado e dodecilbenzeno sulfonado. Além disso, a liberação também pode ser monitorada aplicando o potencial, obtendo então um material que por si só já facilita o crescimento do tecido neural como também com a liberação do fármaco, aumentando o efeito do polímero no crescimento celular.

Esrafilzade e colaboradores (35) obtiveram fibras de PEDOT:PSS que serviu como molde para a polimerização do pirrol contendo um antibiótico que atuou como dopante do polímero formado. Eles observaram que a droga foi retida no material durante a polimerização e que a inibição do crescimento de uma bactéria foi significativo quando o potencial foi aplicado e o antibiótico foi liberado. O teste de cito toxicidade também foi realizado e comprovou a cito compatibilidade do material.

Figura 4: Estrutura do polipirrol oxidado, onde o A^- representa o ânion dopante.

1.1.3 – Hidrogel com Polímero Condutor

Para contornar as limitações do hidrogel (aplicação de potenciais altos, liberação de drogas iônicas), e do polímero condutor (liberação de drogas iônicas e pequenas) na liberação controlada, nosso grupo de pesquisa a partir do trabalho desenvolvido por Lira e colaboradores (13,36) propôs o uso de um sistema desenvolvido por Gilmore e colaboradores (37). Esse sistema consistia na polimerização do polímero condutor no interior da matriz do hidrogel, obtendo assim um material do tipo semi-interpenetrante.

A matriz estudada por Lira foi a polianilina polimerizada eletroquimicamente (PANI, polímero condutor) no interior dos poros da poliacrilamida (hidrogel). Eles observaram que a polimerização da polianilina se iniciou de dentro (onde se encontrava o fio de platina) para fora do hidrogel. Além disso, eles observaram que o compósito manteve a sua eletroatividade devido à presença do polímero condutor e à capacidade dos hidrogéis de intumescer.

A combinação dos dados de microscopia Raman, microscopia eletrônica de varredura (MEV) e microscopia de força atômica (AFM) do compósito possibilitaram a eles desenvolver um modelo para o crescimento do polímero condutor no interior da matriz do hidrogel: os grupos livres de -NH_2 e -CO , provenientes da poli(acrilamida), interagiram com a cadeia de polianilina por meio de pontes de hidrogênio, permitindo que o polímero condutor crescesse em paralelo à parede de cada poro.

Imagens de microscopia óptica obtidas pelos pesquisadores mostraram que o compósito de poli(acrilamida)/polianilina apresentou notável alteração do tamanho com a variação do seu estado de oxidação. Eles inicialmente polarizaram o hidrogel a 0,5 V, e em seguida aplicaram um pulso de -0,5 V e verificaram a variação de volume do hidrogel. Eles observaram que durante a redução do compósito, o mesmo se contraía e se expandia durante a oxidação, tal comportamento foi reproduzível em diversos pontos da amostra. Também verificaram que em repetidos ciclos de potencial (0,5 V/-0,5 V) as estruturas observadas sempre alcançavam o mesmo ponto inicial e final. O efeito da quantidade de agente reticulante e do polímero condutor no efeito de músculo artificial também foi analisado. Esses resultados foram extremamente importantes para os pesquisadores entenderem o mecanismo de liberação por este novo material.

Esse sistema também foi estudado como dispositivo na liberação de fármacos. Surpreendentemente, obtiveram controle eletroquímico na liberação das moléculas iônicas ou neutras e de tamanho elevado como a safranina (catiônica) e o violeta de pirocatecol (ânionica ou neutra dependendo do pH). A explicação dos pesquisadores para esses resultados se deve ao fato de que a liberação controlada eletroquimicamente ocorreu devido à mudança de volume que o polímero condutor

sofreu junto com a alteração do seu estado de oxidação, causado principalmente pela movimentação iônica e de solvente – propriedade de músculo artificial. Uma vez que no compósito, o polímero condutor percola uma matriz porosa, o espaço livre nos poros foi função de estado de oxidação do polímero condutor e consequentemente a velocidade de difusão de moléculas neste sistema também. Ou seja, o mecanismo de liberação controlada eletroquimicamente desenvolvido por Lira para esse sistema foi baseado na variação de volume do compósito com a mudança do seu estado de oxidação: o compósito reduzido tem um estado de menor volume, ou seja, menor volume vazio que pode ajudar a reter, neste caso, diminuir a velocidade de liberação de moléculas incorporadas nos poros destes compósitos. Ao se oxidar, ocorre a entrada de ânions e água na matriz polimérica para compensar a carga positiva gerada no polímero condutor, fazendo com que o volume do hidrogel aumente (o aumento do volume do polímero oxidado também ajuda nesse efeito), e a fração polimérica do compósito se expande, os poros da rede também devem se expandir permitindo assim uma liberação mais rápida das moléculas modelo ainda incorporada na matriz. É importante observar que a eficiência deste mecanismo proposto depende da elasticidade da matriz hospedeira do hidrogel, pois deve ser capaz de acompanhar as alterações de volume provocado pela mudança de estado do polímero condutor. As vantagens desse tipo de compósito em relação ao sistema contendo somente polímeros condutores ou somente os hidrogéis são: i) aplicações de baixos potenciais para que ocorra a liberação, ii) possibilidade de incorporação e liberação de drogas neutras, além das iônicas, iii) as baixas concentrações de droga liberada não seriam mais um fator limitante, visto que os hidrogéis podem ser carregados com grande quantidade do fármaco. Em polímeros condutores, a maior molécula incorporada foi o ATP, e devido à sua morfologia, drogas maiores não

poderiam ser incorporadas, porém, até proteínas podem difundir em hidrogéis (devido ao tamanho grande dos poros do hidrogel), o que torna o sistema bem versátil quanto ao tamanho dos fármacos candidatos à liberação.

Os corantes safranina (Figura 5(A)) e violeta de pirocatecol (Figura 5 (B)) foram escolhidos pelos pesquisadores como molécula modelo para os experimentos pois possuem uma massa molar grande, são solúveis em água, possuem uma absorção intensa na região do visível, permitindo o monitoramento “in situ” da molécula liberada. Outra característica importante é que os dois corantes não possuem eletroatividade no sistema estudado.

Figura 5: Estrutura da safranina O (A) e da violeta de pirocatecol (B).

O obstáculo para o estudo em sistemas biológicos deste sistema é que o material possui este comportamento somente em meio ácido, pois, a polianilina (que é o responsável pela ação) é eletroativa somente neste meio. Uma forma de contornar este problema foi a mudança do polímero condutor para o polipirrol, como proposto por Barthus e colaboradores (38), já que esse polímero condutor possui eletroatividade em pH fisiológico. Porém, a resposta do hidrogel frente ao potencial aplicado na liberação da safranina não foi tão eficiente quanto ao que foi estudado por Lira. E, além disso, o material não apresentou efeito do músculo artificial, não

preservando todas as características dos hidrogéis. Assim, para melhorar este resultado, a busca de um novo material se faz necessário e uma das possibilidades seria a troca do hidrogel por um que seja sensível à um estímulo como pH e/ou potencial, na tentativa da sua colaboração na liberação.

2. OBJETIVO

O objetivo geral deste trabalho foi a obtenção um material que respondesse a vários estímulos com o intuito de se ter um sistema versátil para a aplicação na liberação controlada de fármaco.

Assim, os objetivos específicos foram:

- formação de um hidrogel de ácido acrílico com propriedades físicas ideais para que pudesse ser aplicado como o eletrodo de trabalho;
- polimerização dos polímeros condutores na matriz do hidrogel;
- caracterização do material formado;
- Compreender o sistema obtido, aplicando estímulos como o pH e potencial elétrico.

3. PARTE EXPERIMENTAL

3.1 – Reagentes:

O ácido acrílico (Aldrich), N,N'-metileno-bis-acrilamida (Invitrogen), peroxidissulfato de potássio (Merck), nitrato de sódio (Synth), ácido nítrico (Nuclear) hidróxido de sódio (Synth), a safranina O (Bartman), o ácido cloroaurico (Aldrich) e o poliestireno sulfonado de sódio (Aldrich) foram utilizados sem tratamento prévio. O N,N,N',N'-tetrametiletilenodiamina (Aldrich) foi mantido sob refrigeração. O etilenodioxítiofeno (Aldrich) foi destilado antes da sua utilização e antes da sua polimerização, o pirrol(Aldrich) foi destilado e mantido a -4°C e protegido da luz.

3.2 – Síntese do hidrogel de poli(ácido acrílico) (AA):

O hidrogel de poli(ácido acrílico) foi formado a temperatura ambiente a partir da reação radicalar entre o ácido acrílico e o N,N'-metileno-bis-acrilamida (MBAAm). O pH da solução aquosa contendo 2,5 mol L⁻¹ de ácido acrílico e 12 mmol L⁻¹ de MBAAm foi neutralizado com a adição de hidróxido de sódio (sólido) e, em seguida, o nitrogênio gasoso foi borbulhado na solução com o intuito de remover o gás oxigênio presente na solução. Após 15 minutos, para cada 5 mL de solução, 0,0036 de peroxidissulfato de potássio (iniciador) e 40 µL de N,N,N',N'-tetrametiletilenodiamina (catalisador) foram incorporados ao meio reacional. A solução foi inserida em um orifício cilíndrico para que o hidrogel adquirisse o formato do molde. O material formado foi cortado em pequenos pedaços e imerso em água para a remoção de possíveis reagentes em excesso.

3.3 – Síntese da rede condutora semi-interpenetrante (AA-PPI):

Os hidrogéis de poli(ácido acrílico) foram previamente imersos em uma solução de nitrato de sódio $1,0 \text{ mol L}^{-1}$ por 24 horas para que o hidrogel atingisse o equilíbrio intumescer/desintumescer antes da polimerização do pirrol. Em seguida, um fio de platina foi inserido no hidrogel e então imerso em uma solução aquosa $0,4 \text{ mol L}^{-1}$ de pirrol em nitrato de sódio $1,0 \text{ mol L}^{-1}$. Após 15 minutos, tempo necessário para que o pirrol pudesse ser incorporado nos poros do hidrogel, a polimerização do monômero foi realizada por cronoamperometria, utilizando um potenciostato Autolab PGSTAT 30 e o potencial de $0,6 \text{ V}$ foi aplicado até que a carga atingisse o valor de $10,5 \text{ C}$. O contato elétrico no hidrogel (fio de platina) permitiu a sua aplicação como eletrodo de trabalho em uma cela convencional de três eletrodos tendo como eletrodo de referência e auxiliar, respectivamente, $\text{Ag/AgCl/Cl}^{-}(\text{sat})$ e platina.

Após a formação do polipirrol no hidrogel (AA-PPI), o material foi imerso novamente em água para a sua purificação.

3.4 – Caracterização:

3.4.1 – Grau de intumescimento:

Os hidrogéis com e sem o polipirrol foram secos, pesados e imersos em água ou em outro meio. Periodicamente, o material foi retirado, pesado e a massa anotada. O excesso de líquido no hidrogel foi removido pressionando-o cuidadosamente em um pedaço de papel absorvente.

O grau de intumescimento (GI) foi determinado pela equação (1):

$$GI = (M_t - M_0) / M_0 \quad (1)$$

Onde, M_0 e M_t são, respectivamente, a massa do hidrogel seco e a massa no tempo da pesagem.

As medidas foram realizadas também para diferentes pHs e força iônica.

3.4.2 – Voltametria cíclica:

As voltametrias cíclicas do AA e AA-PPI foram realizadas em NaNO_3 1,0 mol L^{-1} . Para isso, foi utilizado o mesmo potenciostato usado na polimerização do polipirrol no hidrogel. O eletrodo de trabalho foi o fio de platina no AA ou no AA-PPI, e o contra eletrodo e referência foram respectivamente uma placa de platina e Ag/AgCl/Cl^- (sat). A velocidade de varredura foi de 50 mV s^{-1} .

3.5 – Liberação controlada de fármacos:

3.5.1 – Sem a aplicação de potencial:

O hidrogel AA ou AA-PPI inserido em um fio de platina foi seco à temperatura ambiente por 24 horas e então imerso em solução de safranina 0,01 mol L^{-1} por 24 horas. O compósito foi lavado com água e transferido para uma solução de NaNO_3 1,0 mol L^{-1} em pHs 3,8, 6,4 e 13, possibilitando a obtenção de curvas de liberação da safranina em diferentes pHs porém com a mesma força iônica. Para ajustar o pH, HNO_3 ou NaOH sólido foi adicionado quando necessário. Periodicamente, uma alíquota da solução foi retirada e a concentração de safranina foi determinada por espectrofotometria UV-Vis (Hewlett Packard 8453). Após cada medida, a solução foi retornada ao meio de liberação.

3.5.2 – Com aplicação de potencial:

O método de incorporação da safranina no AA e no AA-PPI e o meio de liberação foram os mesmos utilizado na liberação controlada sem a aplicação de potencial (3.5.1). Neste caso, para a aplicação de potencial, foi utilizado um potenciostato (Princeton Applied Research Model 362) e uma cela de três eletrodos foi aplicada. Assim, o fio de platina com o material atuou como eletrodo de trabalho. O eletrodo de Ag/AgCl/Cl⁻ (sat) e uma placa de platina como eletrodo de referência e auxiliar, respectivamente.

3.6– Síntese do hidrogel de poli(ácido acrílico) com poli(3,4-etilenodioxitiofeno): poliestireno sulfonado (PAA/Au-PEDOT:PSS):

O hidrogel de AA foi sintetizada como descrito anteriormente. O AA então foi imerso em uma solução de ácido cloroaurico (HAuCl₄) e mantida sob refrigeração por 24 horas. Em seguida, o material foi inserido em uma solução de 3,4-etilenodioxitiofeno com poliestireno sulfonado de sódio pelo mesmo período. Obtendo um hidrogel do tipo semi-IPN de hidrogel de PAA/Au-PEDOT:PSS, e este foi mantido em água para a remoção de excesso de reagentes trocando a água periodicamente.

3.6.1 – Voltametria cíclica:

A voltametria cíclica do PAA/Au-PEDOT:PSS foi realizada em cloreto de sódio 0,1 mol L⁻¹ e em NaNO₃ 1,0 mol L⁻¹. Para isso, foi utilizado o mesmo potenciostato usado na polimerização do polipirrol no hidrogel. O eletrodo de trabalho foi o fio de platina hidrogel PAA/Au-PEDOT:PSS e o contra eletrodo e referência foram respectivamente uma placa de platina e Ag/AgCl/Cl⁻(sat). A velocidade de varredura foi de 50 mV s⁻¹. A janela eletroquímica foi de -1,2 a 0,8 V.

3.6.2 – Liberação controlada:

A liberação controlada da safranina pelo hidrogel de AA e AA-PEDOT:PSS com e sem a aplicação do potencial foi realizada da mesma maneira como descrito anteriormente para o hidrogel de AA e AA-PPI.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 – Síntese da rede condutora semi-interpenetrante (AA-PPI):

Durante a polimerização do pirrol na matriz do hidrogel AA, a corrente foi monitorada em função do tempo e o perfil obtido está ilustrado na **Erro! Fonte de referência não encontrada..** Pode-se observar que a corrente aumentou com o decorrer do tempo (curva em preto), indicando a formação de um material eletroativo no hidrogel. A formação do polímero condutor pode ser acompanhada sem o auxílio de qualquer equipamento, uma vez que o polipirrol possui uma cor preta e, para uma melhor visualização, foram obtidas fotos do hidrogel durante a polimerização e estão inseridas no mesmo gráfico citado anteriormente. Cada uma delas corresponde ao tempo e corrente observada durante o experimento. A partir das imagens, pode-se notar que a formação do polipirrol na matriz do hidrogel se iniciou no fio de platina, recobriu-o totalmente e em seguida o polímero condutor se espalhou por toda a estrutura do hidrogel. A carga de 10,5 C foi necessária para o preenchimento completo do polipirrol no hidrogel como pode ser observado na foto correspondente ao final da polimerização.

A partir das imagens, pode-se notar que o tamanho do hidrogel diminuiu durante a polimerização. Isto provavelmente ocorreu devido à formação do polímero condutor, que por ser um polímero pouco hidrofílico e, também por estar entrelaçado na matriz do hidrogel, impediu a entrada de água no material. Essa variação do tamanho do hidrogel durante a polimerização não se deve à diferença na pressão osmótica entre o interior do hidrogel e a solução contendo o monômero, pois o hidrogel foi previamente imerso em uma solução contendo o nitrato de sódio na

mesma concentração da solução usada na polimerização e, além disso, antes do hidrogel ser submetido ao potencial, o mesmo foi inserido na solução de partida por 15 minutos para que o pirrol pudesse ser incorporado no hidrogel, corroborando com a teoria de que a variação do tamanho do hidrogel se deve ao polipirrol.

Figura 6: Perfil da corrente em função do tempo obtido durante a polimerização do pirrol no interior da matriz do AA. Solução eletrolítica: 0,4 mol L⁻¹ de pirrol em 1,0 mol L⁻¹ de NaNO₃. Potencial aplicado de 0,6 V. Inserto: Fotos adquiridas durante a polimerização do polímero condutor.

4.2 – Grau de Intumescimento:

A capacidade do hidrogel absorver água está relacionada com a flexibilidade e a natureza da cadeia polimérica que o compõe além do meio em que o material se encontra. Quando o hidrogel é imerso em meio aquoso, as moléculas de água se difundem pelos seus poros, ocorrendo a sua interação com os grupos funcionais presentes no material. Como consequência, a sua carga é fixada, podendo causar repulsão eletrostática entre as cadeias, aumentando a distância entre elas, elevando o tamanho dos seus poros, facilitando a entrada de água. A flexibilidade da cadeia

polimérica do hidrogel depende da quantidade do agente reticulante e a presença de outra cadeia polimérica formando hidrogel do tipo semi-IPN ou IPN.

A Figura 7 ilustra o grau de intumescimento em função do tempo do AA e AA-PPI em água. Como podemos observar, a presença do polipirrol no hidrogel diminuiu a absorção de água de 300 para 25 vezes em relação à sua massa seca, uma vez que o polímero condutor foi polimerizado no interior dos poros do hidrogel e o entrelaçamento da cadeia do polipirrol no AA pode ter reduzido a elasticidade do material e o grau de intumescimento.

Figura 7: Grau de intumescimento em função do tempo para ● AA e ○ AA-PPI em água.

Como já foi mencionado anteriormente, o hidrogel de ácido acrílico pode ser sensível ao pH e força iônica, e com o intuito de verificar se o material formado (hidrogel de AA-PPI) responde à variação da força iônica, medidas de intumescimento do hidrogel AA e AA-PPI em função do tempo foram obtidas em

soluções com diferentes concentrações de nitrato de sódio, mantendo o mesmo pH em 6,4. Podemos observar na Figura 8 (A) que o grau de intumescimento para o AA diminuiu com o aumento da concentração de nitrato de sódio. O mesmo perfil também foi observado para o AA-PPI (Figura 8(B)). Neste experimento, as concentrações de nitrato de sódio foram menores do que as escolhidas para o AA, pois, em concentrações acima de $0,25 \text{ mol L}^{-1}$ as curvas do grau de intumescimento em função do tempo apresentaram os mesmos valores para as diferentes concentrações, impossibilitando as análises dos dados.

Figura 8: Grau de Intumescimento em função do tempo para (A) AA em NaNO₃ ◀ 0,25; ● 0,5; ▲ 1,0; ▼ 2,0; ► 4,0 mol L⁻¹. (B) AA-PPi em NaNO₃ ■ 0,125; ▲ 0,25; ● 0,5 mol L⁻¹. Em todas as concentrações o pH da solução foi mantida em 6,4.

A resposta do hidrogel de AA e AA-PPi em relação ao pH foi observado. Assim, experimentos de intumescimento foram realizados em diferentes pHs: 3,8; 6,4 e 13, mantendo a concentração de nitrato de sódio constante em 0,25 mol L⁻¹.

A Figura 9 ilustra o intumescimento do hidrogel e do compósito em diferentes pHs. Como podemos observar na Figura 9(A), quando o AA foi imerso em pH acima

do pKa do ácido acrílico em 4,2, íons carboxilatos são formados na estrutura do hidrogel e, para neutralizar a carga, prótons e água penetram no hidrogel. Assim, o grau de intumescimento do AA foi maior para o pH 13 e 6,4 do que para o pH 3,8.

Figura 9: Grau de intumescimento em função do tempo para (A) AA e (B) AA-PPI em solução de nitrato de sódio $0,25 \text{ mol L}^{-1}$ em diferentes pHs: ● 3.8, ■ 6.4 e ▲ 13.

O intumescimento do AA-PPI (Figura 9(B)) também foi maior para pH 13 do que para 3,8 e 6,4. Para os dois últimos, os valores foram semelhantes e menores

do que o obtido para o AA. A redução do valor do intumescimento do AA-PPI em relação ao AA se deve novamente pela diminuição da elasticidade do material devido à presença do polímero condutor na matriz do hidrogel. Um fato muito interessante observado e que deve ser salientado é que o grau de intumescimento do AA-PPI em pH 13 foi duas vezes maior quando comparado com o observado para o AA no mesmo pH. O esperado era que o intumescimento apresentasse um valor menor devido à presença do polímero condutor. Porém, é justamente ele o responsável pelo aumento do grau de intumescimento. Como o pKa do polipirrol é em torno de 9-11 (40) e acima deste valor ocorre a desprotonação do nitrogênio, formando pares de elétrons livres, ocorrendo uma repulsão eletrostática entre o íon poliacrilato e as cadeias do polipirrol. Isto é, as interações entre o hidrogel e as cadeias do polímero condutor se tornam mais fracas. Além disso, é esperada uma mudança conformacional das cadeias do polímero condutor, levando a uma cadeia mais linear devido à presença de elétrons livres na amina do polipirrol e esses dois fatores juntos resultam em uma estrutura de poros mais aberta e, conseqüentemente, a um maior grau de intumescimento, como pode ser representado no esquema ilustrado na Figura 10. Somente em pH abaixo de 8,6 há uma efetiva interação entre os dois componentes do sistema polimérico e por isso, a cadeia polimérica do polímero condutor se encontra completamente espalhada na matriz do hidrogel, levando à um estado de menor intumescimento.

Figura 10: Esquema do AA-PPI ilustrado em pH 6,4 (esquerda) e em pH 13 (direita).

O círculo azul é a representação de um dos poros do AA e o seu grupo terminal carboxilato (em vermelho). Em verde, temos as cadeias do polipirrol com (pH 13) e sem (pH 6,4) os elétrons desemparelhados do nitrogênio.

4.3 – Voltametria Cíclica:

Além dos experimentos de intumescimento em função do pH, medidas de voltametria cíclica foram realizadas para verificar o efeito “multi-stimuli” (pH e condutividade) do hidrogel com polipirrol e estão ilustradas na Figura 11. A corrente do AA (em vermelho) não variou em função do potencial indicando que o material não é eletroativo. Já a corrente do AA-PPI (em preto) variou com o potencial apresentando um perfil voltamétrico muito parecido com o do polímero condutor puro (41), corroborando com a cronoamperometria (aplicação de um potencial e obtenção da variação da corrente em função do tempo) obtida durante a polimerização do pirrol no hidrogel, confirmando a formação do polipirrol no hidrogel de ácido acrílico.

Figura 11: Corrente em função do potencial aplicado. O eletrodo de trabalho foi um fio de platina no hidrogel AA (em vermelho) ou de AA-PPi (em preto), o eletrodo de referência e auxiliar foram, respectivamente, Ag/AgCl/Cl⁻(sat) e uma placa de platina.

O eletrólito foi uma solução de nitrato de sódio 1,0 mol L⁻¹ e a velocidade de varredura foi de 50 mV s⁻¹.

4.4 – Liberação controlada de fármacos:

O perfil da liberação controlada da molécula modelo pode ser analisado como um processo de transporte difusional. Para isso, Hitger e Peppas (42) propuseram um modelo que descreve o mecanismo de liberação de soluto a partir de materiais poliméricos e é dado pela equação (2):

$$M_t / M_\infty = k t^n \quad (2)$$

onde

M_t é a quantidade de material liberada no tempo t e M_∞ representa a quantidade liberada no equilíbrio, assim, M_t / M_∞ é a fração do soluto liberada. k é

uma constante que tem relação com a geometria e a estrutura do material, t é o tempo de liberação e n é o expoente difusional característico do mecanismo de liberação.

No sistema estudado por Hitger e Peppas para a liberação a partir de cilindros, a relação é válida somente para os primeiros 20 % da droga liberada e $k = 4 (D / \pi a^2)^{1/2}$. Onde D é a difusão e a é o raio do cilindro.

O valor de n , para este sistema, pode ter três significados. Se o valor for de 0,5 a liberação da molécula estudada é controlada por difusão. $n = 1$ significa que a velocidade de liberação é constante. Já $0,5 < n < 1$ a liberação é considerada anômala, existindo ao mesmo tempo dos dois fenômenos (controle difusional e intumescimento).

4.4.1 – Estimulado pelo pH, sem a aplicação do potencial:

4.4.1.1 – Hidrogel de Ácido Acrílico:

Na Figura 12 pode-se observar a porcentagem da safranina liberada a partir do hidrogel de AA em função do tempo para diferentes pHs. Com os dados obtidos, o coeficiente de difusão aparente foi calculado aplicando a equação 2 e os valores estão na Figura 13. A porcentagem da molécula modelo liberada em pH 13 foi a menor entre os três pHs e a quantidade foi semelhante em pH 3,8 e 6,4 ($\text{pH } 3,8 \approx \text{pH } 6,4 > \text{pH } 13$). Como o hidrogel absorveu uma quantidade muito grande de safranina, e mesmo a solução estando em um pH maior (pH 6,4) do que o pKa do ácido acrílico, a quantidade de íons carboxílatos presentes na matriz não é suficiente para a retenção da molécula modelo, uma vez que esta é catiônica. Assim, somente em pH 13 foi possível notar o efeito do pH na quantidade de safranina liberada, uma vez que neste pH há uma grande concentração de carboxílatos, proveniente do

hidrogel que, por atração eletrostática, reteve a molécula modelo catiônica, diminuindo a porcentagem de safranina liberada.

Figura 12: Porcentagem de safranina liberada em função do tempo pelo hidrogel de AA em pHs: ○ 3,8; ● 6,4 e ▲ 13, mantendo a concentração constante de nitrato de sódio em $1,0 \text{ mol L}^{-1}$.

Já o coeficiente de difusão aparente foi maior para pH 13, o menor foi em pH 6,4 e o intermediário em pH 3,8 ($6,4 < 3,8 < 13$). A influência do pH 6,4 pode ser observada neste parâmetro em que o coeficiente de difusão foi menor do que no pH abaixo do pKa do ácido acrílico. Porém, no meio mais básico, a molécula modelo foi liberada mais rapidamente do que nos outros pHs mesmo tendo a porcentagem de safranina liberada a menor de todas.

Figura 13: Coeficiente de difusão aparente da safranina (D) calculado a partir da curva de liberação da Figura 12 e da equação 2. Safranina liberada a partir do hidrogel AA em solução de NaNO_3 1,0 mol L^{-1} em pHs: □ 3,8; ■ 6,4 e ■ 13.

4.4.1.2 – Hidrogel de Ácido Acrílico com Polipirrol

O comportamento da liberação da safranina pelo hidrogel de ácido acrílico com o polímero condutor foi estudada e pode-se verificar na Figura 14 e Figura 15 que a porcentagem da molécula modelo liberada em pH 6,4 foi maior, seguida pelo pH 3,8 e pH 13 ($\text{pH } 6,4 > \text{pH } 3,8 > \text{pH } 13$). Era de se esperar que a porcentagem de safranina liberada, por ser uma molécula catiônica, fosse menor com o aumento do pH, uma vez que acima do pH 4,2 (pK_a do ácido acrílico), há a formação de carboxilatos, ocorrendo a interação eletrostática entre as duas espécies, e a safranina permaneceria no interior dos poros do hidrogel. Porém, neste caso, temos que levar em conta a presença do polímero condutor e o seu comportamento junto com a cadeia polimérica do hidrogel. Como já mencionado anteriormente, em pH 6,4, há a formação dos íons carboxilato ocorrendo uma maior interação com o polímero condutor, aumentando o espaço livre dentro dos poros da matriz do hidrogel, e assim como ocorreu no intumescimento, há a desobstrução do material, e

um espaço maior para a saída da safranina. Já em pH 3,8 a interação é menor, e neste caso, o polipirrol se encontra mais distante do hidrogel, ocupando um espaço maior no interior dos poros do hidrogel, dificultando a saída da safranina e a entrada de solvente e íons. Um fator interessante é o que ocorre em pH 13, já que seguindo a lógica sugerida, era de se esperar que a porcentagem da molécula modelo liberada fosse a maior de todas, porém não é o que ocorre, e sim o contrário. Isto pode ser explicado novamente pela presença do polímero condutor, assim como também foi explicado no intumescimento, neste pH ocorre a desprotonação do polipirrol apresentando pares de elétrons livres, ocorrendo repulsão eletrostática entre as cadeias, apresentando uma estrutura mais linear. Além disso, a presença da cadeia polimérica na forma aniônica, leva a uma diminuição da interação entre o ácido acrílico, deixando os ânions presentes mais livres, facilitando a interação da safranina pelo hidrogel e pelo polímero condutor, dificultando a sua saída.

Figura 14: Porcentagem de safranina liberada em função do tempo pelo hidrogel de AA-PPI em pHs: ○ 3,8; ● 6,4 e ▲ 13, mantendo a concentração constante de nitrato de sódio em 1,0 mol L⁻¹.

Os valores do coeficiente de difusão aparente para o hidrogel AA-PPI seguiu um parâmetro semelhante ao do hidrogel sem o polímero condutor, menor para o pH 6,4, o maior para pH 13 e o intermediário em pH 3,8 ($6,4 < 3,8 < 13$). Indicando assim, que a movimentação da safranina no material é governada pela sua interação com o AA, apesar do hidrogel de AA-PPI em pH 6,4 ter apresentado um perfil de maior porcentagem de safranina liberada devido à maior interação entre os acrilatos e o polímero condutor, aumentando o espaço livre para a saída do soluto. Como pode ser observado na Figura 14, o deslocamento do polímero condutor é um processo lento, em até aproximadamente 150 min o perfil da liberação em pH 6,4 seguiu semelhante ao obtido em pH 3,8. Assim, no início, a molécula de safranina sofre uma maior atração eletrostática pela cadeia polimérica do hidrogel, diminuindo a sua difusão. Já em pH 3,8 há uma menor interação da molécula modelo com o hidrogel, diminuindo a barreira existente, aumentando então a difusão.

Já em pH 13, o aumento do tamanho dos poros do hidrogel diminuiu a barreira para a safranina livre poder se difundir no meio, aumentando o seu coeficiente de difusão aparente. Neste caso, o aumento dos poros é imediato, uma vez que não há a movimentação do Polipirrol em direção aos acrilatos, que como visto anteriormente, é lenta, e ao imergir o material no meio mais básico, imediatamente ocorre a desprotonação do polímero condutor e a sua linearidade, aumentando os poros do AA, abrindo espaço para a safranina se movimentar, aumentando a difusão.

Figura 15: Coeficiente de difusão aparente da safranina (D) calculado a partir da curva de liberação da Figura 14 e da equação 2. Safranina liberada a partir do hidrogel AA-PPI em solução de NaNO_3 $1,0 \text{ mol L}^{-1}$ em pHs: □ 3,8; ■ 6,4 e ■ 13. $n = 0,5$.

4.4.1.3 – Comparação entre hidrogel com e sem o polipirrol:

Para melhor visualização, os gráficos anteriores foram agrupados e a contribuição do polipirrol na porcentagem de safranina liberada e no coeficiente de difusão pode ser observada. Quando o hidrogel de AA-PPI foi imerso em uma solução de nitrato de sódio em diferentes pHs (Figura 16), pode-se observar que a quantidade de safranina liberada foi maior do que para o hidrogel de AA em solução de pH 3,8 e 6,4. A presença do polímero condutor tornou o material mais hidrofóbico, como foi observado anteriormente no estudo do intumescimento. Assim, quando o hidrogel contendo o polipirrol foi imerso em uma solução aquosa, a tendência do material é liberar a água e solutos presentes no hidrogel. Porém em pH 13 a porcentagem foi semelhante, indicando que a atração eletrostática entre os

carboxilatos e a safranina foi muito mais eficiente do que somente a hidrofobicidade do AA-PPI.

Figura 16: Porcentagem de safranina liberada em função do tempo. (A) hidrogel AA e (B) AA-PPI em solução de nitrato de sódio $1,0 \text{ mol L}^{-1}$ em pHs $\circ$ 3,8; $\bullet$ 6,4 e $\blacktriangle$ 13.

Para verificarmos o efeito da presença do polímero condutor no coeficiente de difusão aparente, os gráficos da difusão no hidrogel com e sem o polipirrol estão agrupados na Figura 17. Pode-se observar que a presença do polímero condutor diminuiu a difusão para os pHs 3,8 e 6,4, indicando que o polipirrol além de diminuir a hidrofiliabilidade do material, diminui o tamanho dos poros do hidrogel, impedindo a saída da safranina do hidrogel AA-PPI. Por outro lado, pode-se observar que em pH 13 o efeito foi o contrário, o coeficiente de difusão aparente foi maior no hidrogel contendo o polímero condutor do que no hidrogel de AA. Isto porque, neste pH, o polipirrol está desprotonado, apresentando uma estrutura mais aberta devido à repulsão intra e intermolecular, liberando um espaço maior para a safranina difundir. No caso da difusão aparente, deve-se levar em conta a barreira existente para o material sair do hidrogel, diminuindo ou aumentando a velocidade de saída da

safranina livre no material. Na porcentagem, o que se tem que observar são as interações intermoleculares presentes no material.

Figura 17: Coeficiente de Difusão aparente do hidrogel AA e AA-PPI em pHs □ 3,8; ■ 6,4 e ■ 13. n= 5.

4.4.2 – Estimulado pelo potencial, mantendo o mesmo pH:

4.4.2.1 - Hidrogel de AA-PPI:

4.4.2.1.1 – pH 3,8:

Quando um potencial elétrico foi aplicado, o processo de liberação mudou em consequência ao potencial. A Figura 18 mostra que em pH 3,8, a quantidade variou no sentido $-0,4\text{ V} > \text{OCP} > +0,4\text{ V}$, assim como o coeficiente de difusão ilustrado na Figura 19. Neste caso, como a cinética de liberação depende dos estímulos pH e potencial e deve-se levar em conta a presença do polímero condutor, o seu perfil dependerá principalmente das interações intermoleculares e/ou eletrostática entre o hidrogel e as cadeias do polipirrol, da mesma maneira que foi discutido na liberação da safranina em função do pH a partir do hidrogel de AA-PPI, sem a aplicação do

potencial. De maneira geral, interações fortes supõe-se que as cadeias do polipirrol estão bem próximas às do hidrogel, conduzindo a um maior espaço livre dentro dos poros, podendo favorecer a difusão da safranina, conseqüentemente, aumentando D e a quantidade de soluto liberado. Quando as interações são fracas, as cadeias do polipirrol se encontram distante do hidrogel e é esperado que estejam espalhadas nos poros. Isto pode levar a uma retenção da safranina provocada pela diminuição do espaço livre para a molécula poder se difundir. Assim, quando o pH é mudado para 3,8 o hidrogel é neutro, interações fortes com a cadeia do polipirrol ocorrerão quando o polímero condutor estiver reduzido e, como discutido acima, esta situação facilita a difusão da safranina devido a um maior espaço dentro dos poros. Quando as cadeias do polipirrol estão positivamente carregadas (oxidada em + 0,4 V), ocorre uma repulsão eletrostática entre as cadeias do polímero condutor e AA, resultando em um espalhamento do polímero condutor nos poros, evitando a liberação da safranina.

O mesmo experimento foi realizado para o hidrogel de AA sem a presença do polímero condutor com o intuito de verificar a sua influência na liberação a partir do AA-PPI. Os dados foram inseridos no mesmo gráfico (Figura 18) para efeito de comparação. Como podemos observar, em pH 3,8 mesmo com a aplicação dos potenciais o perfil de liberação foi semelhante quanto ao potencial de circuito aberto, indicando que a aplicação do potencial na liberação do hidrogel de AA-PPI, o hidrogel de AA não interferiu na liberação da safranina. Assim, a interação do polímero condutor com o hidrogel modifica a liberação da molécula modelo.

Figura 18: Porcentagem de safranina em função do tempo. Solução receptora de NaNO_3 $1,0 \text{ mol L}^{-1}$ em pH 3,8, aplicando potenciais no hidrogel AA-PPi de $\blacksquare$ +0,4 V; $\blacktriangle$ -0,4 V e $\blacktriangledown$ OCP. Para efeito de comparação, os dados para as mesmas condições, porém para o hidrogel de AA também foram inseridas ao gráfico $\blacksquare$ +0,4 V; $\blacktriangle$ -0,4 V e $\blacktriangledown$ OCP.

Figura 19: Coeficiente de difusão aparente da safranina (D) calculado a partir da curva de liberação da Figura 18 e da equação 2. Safranina liberada a partir do hidrogel AA-PPI em solução de NaNO_3 $1,0 \text{ mol L}^{-1}$ em pH 3,8 aplicando os potenciais: □ -0,4 V ■ potencial de circuito aberto e ■ +0,4 V. $n = 0,5$.

4.4.2.1.2 – pH 6,4:

Em pH 6,4, os perfis observados nas Figura 20 e Figura 21 mostram que tanto a quantidade quanto a taxa de safranina liberada variaram no sentido $+0,4 \text{ V} > \text{OCP} > -0,4 \text{ V}$. Neste pH o hidrogel se encontra na sua forma aniônica e quando um potencial negativo é aplicado, o polipirrol se encontra neutro. Nesta situação, a interação entre as duas espécies poliméricas (AA e PPI) é a mais fraca e a cadeia do polímero condutor tende a se espalhar dentro dos poros do hidrogel e isto leva a uma estrutura de poros que impede a difusão da safranina. Por outro lado, quando o polipirrol é oxidado (+0,4 V), interações intermoleculares entre os dois polímeros são fortes e isto leva a um contato mais próximo das cadeias, abrindo os poros, e consequentemente, aumentando o espaço livre possibilitando a movimentação da safranina. A interação entre o hidrogel e o polímero condutor com a aplicação do

potencial positivo é tão forte, que o mesmo (hidrogel AA-PPI) se comporta como se o polipirrol não estivesse presente no material, apresentando o mesmo perfil de liberação do hidrogel de AA. Já com a aplicação do potencial negativo e em OCP, podemos observar que para o hidrogel sem o polímero condutor os valores foram semelhantes, indicando que a presença do polipirrol alterou o perfil de liberação do AA em OCP e no potencial negativo.

Figura 20: Porcentagem de safranina em função do tempo. Solução receptora de NaNO_3 $1,0 \text{ mol L}^{-1}$ em pH 6,4, aplicando potenciais no hidrogel AA-PPI de ■ +0,4 V; ▲ -0,4 V e ▼ OCP. Para efeito de comparação os dados para as mesmas condições, porém para o hidrogel de AA também foram inseridas ao gráfico ■ +0,4 V; ▲ -0,4 V e ▼ OCP.

Figura 21: Coeficiente de difusão aparente da Safranina (D) calculado a partir da curva de liberação da Figura 20 e da equação 2. Safranina liberada a partir do hidrogel AA-PPI em solução de NaNO_3 1,0 mol L^{-1} em pH 6,4 aplicando os potenciais: □ -0,4 V ■ potencial de circuito aberto e ■ +0,4 V. Como o valor de D para o hidrogel aplicando um potencial de -0,4 V foi pequeno ($8,7 \cdot 10^{-10} \text{ cm min}^{-1}$), não foi possível ser exibido na presente escala. $n = 0,5$.

4.4.2.1.3 – pH 13:

Em pH 13 podemos observar na Figura 22 que a quantidade de safranina liberada sofreu uma variação insignificante com a aplicação do potencial e D (Figura 23) foi maior para o de potencial de circuito aberto, e menor para os potenciais aplicados que foram semelhantes ($\text{OCP} > +0,4\text{V} = -0,4\text{V}$). Isto porque, como já mencionado no grau de intumescimento, o pK_a do polipirrol é de 8,6 e, acima deste valor, há a formação de pares de elétrons livres no nitrogênio do polímero condutor, uma vez que o polipirrol é desprotonado, ocorrendo uma repulsão eletrostática entre o íon poliacrilato e as cadeias do polipirrol. Isto é, as interações entre o hidrogel e as cadeias do polímero condutor se tornam mais fracas e polímero condutor tende a ficar mais espalhado nos poros do hidrogel. Somado à

isto ainda há o fato de que a safranina é uma molécula catiônica e ocorre uma interação eletrostática entre o polímero condutor e os íons acrilato presentes na estrutura do hidrogel, diminuindo a quantidade da molécula modelo liberada quando comparada com os outros pHs. Além disso, é esperada uma mudança conformacional das cadeias do polímero condutor, levando a uma cadeia mais linear devido à presença de elétrons livres na amina do polipirrol. Já o valor de D foi maior em potencial de circuito aberto do que para os potenciais aplicados, pois, a aplicação dos potenciais provavelmente provocou uma diminuição na linearidade do polímero condutor. Quando o potencial positivo foi aplicado, há uma interação entre os elétrons livres e a carga positiva gerada no polímero condutor, diminuindo o bloqueio para a safranina difundir, aumentando D. Quando o potencial negativo é aplicado, a interação entre o polímero condutor e os acrilatos é menor do que em OCP, assim as cadeias do polipirrol tendem a ficar mais no interior do poro e assim, sutilmente o espaço para a safranina sair é ligeiramente maior e semelhante ao espaço total quando o potencial positivo foi aplicado.

Quando comparamos os perfis da porcentagem de liberação da safranina na ausência do polipirrol, podemos observar que a aplicação do potencial negativo não é o suficiente para que ocorra alteração do meio uma vez que a curva obtida foi semelhante ao potencial de circuito aberto.

Figura 22: Porcentagem de safranina em função do tempo. Solução receptora de NaNO_3 $1,0 \text{ mol L}^{-1}$ em pH 13, aplicando potenciais no hidrogel AA-PPI de ■ +0,4 V; ▲ -0,4 V e ▼ OCP. Para efeito de comparação os dados para as mesmas condições, porém para o hidrogel de AA também foram inseridas ao gráfico ■ +0,4 V; ▲ -0,4 V e ▼ OCP.

Figura 23: Coeficiente de difusão aparente da safranina (D) calculado a partir da curva de liberação da Figura 22 e da equação 2. Safranina liberada a partir do hidrogel AA-PPI em solução de NaNO_3 $1,0 \text{ mol L}^{-1}$ em pH 13 aplicando os potenciais: □ -0,4 V ■ potencial de circuito aberto e ■ +0,4 V. $n = 0,5$.

O valor do expoente difusional (n) calculado para cada curva foi cerca de 0,5, expressando que a liberação da safranina foi difusionalmente controlada, exceto para o caso de pH 6,4 e -0,4 V. Neste caso o valor de n foi 1, indicando que a taxa de safranina liberada em função do tempo foi constante e a curva apresentou o perfil de uma curva de ordem zero. Este comportamento é também explicado pela distribuição do polipirrol dentro dos poros do hidrogel que é uma consequência das interações polímero-polímero, como descrito anteriormente. Essa combinação de estímulos (pH 6,4 e -0,4V) provoca uma situação onde a etapa limitante não é a difusão da safranina, mas o “movimento molecular” através dos espaços livres gerados pela distribuição das cadeias do polipirrol. Este fenômeno cinético pode ser equivalente ao processo heterogêneo catalítico (ordem zero) limitado pela superfície catalítica. Prevendo uma aplicação prática, este tipo de perfil de liberação mostra

uma vantagem terapêutica, pois permite um melhor controle da quantidade liberada uma vez que varia linearmente com o tempo.

4.4.2.2 – Hidrogel de AA-PPI:

Para observarmos o efeito do pH no potencial, os gráficos da porcentagem de safranina liberada em função do tempo foram agrupados mantendo o mesmo potencial, porém variando o pH.

4.4.2.2.1 - - 0,4 V:

Quando o potencial negativo é aplicado, as cadeias do polímero condutor tornam-se neutras e as interações entre a cadeia polimérica do hidrogel de AA e as do polipirrol dependerão da estrutura do hidrogel adquirida em determinado pH, uma vez que o ácido acrílico possui pKa de 4,2.

Como podemos observar na Figura 24, a porcentagem da safranina liberada foi maior com a diminuição do pH ($13 < 6,4 < 3,8$). Já D foi maior para pH 3,8 seguido pelo pH 13 e 6,4 ($3,8 > 13 > 6,4$). O valor de D neste caso é tão pequeno que não é possível observar na escala do gráfico apresentado (Figura 25). Como neste caso deve-se levar em conta o hidrogel de ácido acrílico, em pH 3,8 a sua estrutura assim como a do polipirrol é neutra, apresentando uma interação mais forte entre as duas espécies quando comparada quando o hidrogel de AA-PPI é mantido em pH 6,4. Neste pH, a formação dos íons carboxilato aumenta a repulsão entre o AA e o PPI devido à presença dos nitrogênios na estrutura do polímero condutor. Assim, interações fortes entre as duas espécies aumentam o espaço livre dentro dos poros do hidrogel, aumentando a quantidade e a difusão da safranina liberada. No caso da interação fraca, as cadeias do polipirrol tendem a se espalhar no interior dos

poros, diminuindo o espaço para a molécula sair, diminuindo a quantidade liberada e D.

Em pH 13 há a influência do pH não só sobre o AA mas também na estrutura eletrônica do polipirrol formando pares de elétrons livres no polímero condutor, tornando a interação entre o hidrogel de AA e PPI a mais fraca dentre os pHs estudados. Isto porque, além da repulsão eletrostática entre os dois polímeros há a repulsão inter e intra molecular do polipirrol e este então passa a apresentar uma estrutura mais linear, se espalhando mais eficientemente nos poros do AA. Somado a isto, ainda há a interação da molécula catiônica estudada na liberação com as cadeias do polímero condutor e do hidrogel, diminuindo drasticamente a sua porcentagem liberada. O valor do coeficiente de difusão aparente neste pH foi o intermediário, porém menor do que em pH 3,8. Isto porque em pH 6,4 as condições em que o material foi submetido foi a condição ideal para que a liberação fosse independente do tempo, apresentando uma cinética de ordem zero.

Figura 24: Porcentagem de safranina liberada em função do tempo. Hidrogel de AA-PPI imerso em solução de NaNO_3 $1,0 \text{ mol L}^{-1}$ em pHs $\bullet$ 3,8; $\circ$ 6,4; Δ 13. Aplicação de potencial de -0,4 V.

Figura 25: Coeficiente de difusão aparente da safranina (D) calculado a partir da curva de liberação da Figura 24 e da equação 2. Safranina liberada a partir do hidrogel AA-PPI em solução de NaNO_3 $1,0 \text{ mol L}^{-1}$ em pHs: $\square$ 3,8; $\blacksquare$ 6,4 e $\blacksquare$ 13. Aplicação do potencial de -0,4 V

4.4.2.2.2 - + 0,4 V:

Com a aplicação do potencial positivo, ocorreu a formação de cargas positivas na cadeia polimérica do polipirrol e íons presentes na solução aquosa entram na estrutura do polímero condutor para que ocorra a sua neutralização. Assim, quando o hidrogel AA-PPI é imerso em meio mais ácido, a interação entre o AA e PPI é menor quando comparada com o pH 6,4 pois neste caso, a presença dos íons carboxilatos proveniente do ácido acrílico atraem as cadeias poliméricas do polipirrol, abrindo espaço para que a safranina se difunda para fora do hidrogel, aumentando a quantidade liberada e a sua difusão aparente quando comparado com o pH 3,8. Em pH 13, a formação de elétrons livres no nitrogênio devido à desprotonação do polipirrol diminui ainda mais a interação entre o polímero condutor e o hidrogel, além disso, há ainda a repulsão inter e intra molecular, tornando a estrutura do polipirrol mais linear, ocupando um espaço ainda maior nos poros do hidrogel quando comparado com o do pH 3,8. Somado a isto ainda há a interação da safranina com os polímeros existentes, como já dito anteriormente. Assim, a porcentagem de safranina liberada é maior para o pH 6,4 seguido do pH 3,8 e 13 como pode ser observado na Figura 26.

A interação mais forte entre os dois polímeros faz com que o polipirrol se encontre mais perto do ácido acrílicos, abrindo um espaço para que a safranina possa se sair do hidrogel e se difundir, deste modo, quando a interação é fraca, o polímero condutor fica mais espalhado no interior dos poros, dificultando a saída da safranina, diminuindo a porcentagem da molécula liberada e a sua difusão. Assim, como foi observado anteriormente, D seria maior para pH 6,4 seguido do pH 3,8 e então pelo pH 13. Porém, como podemos observar na Figura 27, D seguiu o esperado porém em pH 13 o coeficiente de difusão aparente foi maior dentre todos o

pH, quando o esperado fosse o contrário, provavelmente o que deve ocorrer é que neste potencial, o rearranjo na estrutura do polipirrol não deve ocorrer tão rápido e ainda, há a repulsão entre a carga positiva do polímero condutor e a safranina, fazendo com que a molécula livre se difunda rapidamente.

Figura 26: Porcentagem de safranina liberada em função do tempo. Hidrogel de AA-PPI imerso em solução de NaNO_3 $1,0 \text{ mol L}^{-1}$ em pHs $\bullet$ 3,8; $\circ$ 6,4; Δ 13. Potencial aplicado de +0,4 V.

Figura 27: Coeficiente de difusão aparente da safranina (D) calculado a partir da curva de liberação da Figura 26 e da equação 2. Safranina liberada a partir do hidrogel AA-PPi em solução de NaNO_3 $1,0 \text{ mol L}^{-1}$ em pHs: □ 3,8; ■ 6,4 e ■ 13. Potencial aplicado em +0,4 V.

4.4.3 - Sistema Liga-desliga:

Com o intuito de verificar se o dispositivo possui controle eletroquímico, ou seja, um sistema onde a variação do potencial aplicado provoca uma mudança no perfil de liberação, possibilitando assim, a verificação de um perfil de liberação do tipo liga-desliga. Neste caso, o material foi submetido ao potencial em que o perfil de liberação da molécula modelo possuiu a menor porcentagem e o menor coeficiente de difusão e, em seguida, ao potencial de maior porcentagem e coeficiente de difusão.

Como relatado anteriormente, em pH 6,4 o menor e maior coeficiente de difusão e porcentagem de liberação foi obtido, respectivamente, em -0,4 e +0,4V. Assim, os potenciais foram aplicados alternativamente e a curva de liberação está ilustrada na Figura 28. Para efeito de comparação, os perfis de liberação em que o

material foi submetido em -0,4V e +0,4V constantemente foram inclusos na mesma figura.

Figura 28: Porcentagem em função do tempo de safranina liberada em solução de NaNO_3 1,0 mol L^{-1} em pH 6,4. Potencial constante em ▲ +0,4 V e ■ -0,4 V.
● Potencial alternado em -0,4 e +0,4 V.

Como podemos observar, a liberação no potencial de -0,4V seguiu o mesmo perfil obtido anteriormente (potencial constante em -0,4V). Porém, com a aplicação do potencial positivo, era esperado que a porcentagem de safranina liberada aumentasse em relação ao potencial de -0,4V. Fato este não observado uma vez que o perfil de liberação seguiu o mesmo do potencial negativo. A estrutura formada entre o polipirrol e o hidrogel quando o potencial -0,4V foi aplicado deve ter sido tão forte, ainda que a interação entre o polímero condutor e o hidrogel ser mais fraca no potencial negativo do que no positivo, que a variação do potencial não foi o suficiente para mudar a estrutura anterior, não variando assim a liberação da safranina. Por este motivo, outro experimento foi realizado e neste caso, a liberação

foi iniciada a partir do potencial de circuito aberto e em seguida o potencial em +0,4 V foi aplicado. Os dados obtidos durante o experimento e, para efeito de comparação, a curva da liberação da safranina em potencial de circuito aberto estão inseridos no gráfico da Figura 29.

Figura 29: Porcentagem em função do tempo de safranina liberada em solução de NaNO_3 $1,0 \text{ mol L}^{-1}$ em pH 6,4. • OCP e ○ potencial alternado em OCP e +0,4 V.

Neste caso também, a aplicação do potencial positivo não alterou o perfil de liberação anterior da molécula modelo, possuindo uma curva semelhante à do OCP. Provavelmente devido ao mesmo motivo citado anteriormente. Uma outra alternativa foi manter as condições (OCP para +0,4V) porém mudando o pH para 13. Como foi observado anteriormente, neste pH a porcentagem de safranina liberada foi menor e apesar da difusão ter apresentado um valor maior do que em outras condições, em OCP a liberação atingiu um valor constante, tornando este sistema promissor para a liberação do tipo liga-desliga.

Como pode ser observado na Figura 30, após a troca de potencial de OCP para +0,4V houve uma mudança no perfil de liberação em relação ao potencial de circuito aberto. Neste caso, a quantidade de safranina aumentou com a aplicação do potencial positivo. O aumento aparentemente não é tão grande, porém pode-se observar que a porcentagem continua aumentando com o passar do tempo, indicando que o material além de ser sensível ao potencial, possui também controle eletroquímico neste pH.

Figura 30: Porcentagem em função do tempo de safranina liberada em solução de NaNO_3 1,0 mol L^{-1} em pH 13. ● OCP e ○ potencial alternado em OCP e +0,4V.

Assim como o hidrogel de AA-PPI possui sensibilidade ao potencial, foi verificado que devido à presença do ácido acrílico o material também possui sensibilidade ao pH. Por este motivo, a liberação da safranina foi estudada em potencial de circuito aberto, não possuindo então a influência do potencial, variando o pH consecutivamente com a finalidade de verificar se o material possui o sistema do tipo liga-desliga, caracterizando o controle do pH. O pH inicial escolhido foi o pH

13 pois em OCP a liberação da safranina atinge um valor constante, podendo verificar eficientemente a influência do pH. O pH seguinte escolhido foi o pH 6,4 pois neste pH a quantidade de safranina liberada foi maior do que em pH 3,8.

Como ilustrada na Figura 31 e Figura 32, a mudança do pH de 13 para 6,4 acarretou no aumento da quantidade de safranina liberada e quando o meio voltou ao mais básico, a porcentagem foi estabilizada, caracterizando o perfil liga-desliga, indicando assim que o hidrogel de AA-PPI possui também controle de pH. Além disso, para verificar se após a variação do pH o material ainda continua tendo controle eletroquímico, podendo então sendo caracterizado como um material com controle eletroquímico e de pH, no último estímulo da curva, o pH foi mantido, porém o potencial foi mudado para +0,4 V. Quando o potencial foi aplicado, pode-se observar que não houve variação, indicando que o hidrogel de AA-PPI possui controle do pH ou eletroquímico e que é sensível aos dois estímulos.

Figura 31: Porcentagem em função do tempo de safranina liberada em solução de NaNO_3 $1,0 \text{ mol L}^{-1}$ em pH ○ 13 e também ● em pH alternado de 13 e 6,4. Potencial de circuito aberto exceto no último estímulo da curva ● que foi mudado para +0,4 V, mantendo o pH em 6,4.

Figura 32: Porcentagem em função do tempo de safranina liberada em solução de NaNO_3 $1,0 \text{ mol L}^{-1}$ em pH ○ 13 e também ● em pH alternado de 13 e 6,4. Potencial de circuito aberto exceto no último estímulo da curva ● que foi mudado para +0,4 V, mantendo o pH em 13.

4.4.4 – PAA/Au-PEDOT:PSS:

Apesar do PEDOT:PSS apresentar grande condutividade, o mesmo não foi observado após a polimerização no hidrogel, como pode ser observado na Figura 33. O material não apresentou o perfil voltamétrico característico do PEDOT:PSS tanto em nitrato de sódio quanto em cloreto de sódio.

Figura 33: Perfil voltamétrico (corrente em função do potencial aplicado) para o hidrogel de PAA/Au-PEDOT:PSS em NaCl 0,1 mol L⁻¹ (curva em vermelho) e em NaNO₃ 1,0 mol L⁻¹ (curva em preto). Janela de potencial de -1,2 a 0,8 V. Velocidade de varredura de 50 mV s⁻¹.

Por este motivo o hidrogel PAA/Au-PEDOT:PSS não apresentou sensibilidade ao potencial aplicado durante a liberação da safranina em NaNO₃ 1,0 mol L⁻¹ pH 6,8, como pode ser observado na Figura 34. Possivelmente, o que deve estar ocorrendo é que como há a formação de nanopartículas de ouro envolto por PEDOT:PSS(43),

elas não se encontram tão próximas umas das outras, impossibilitando a passagem da condutividade elétrica por todo o material.

Figura 34: Porcentagem de safranina liberada em função do tempo. Hidrogel PAA/Au-PEDOT:PSS em solução de NaNO_3 $1,0 \text{ mol L}^{-1}$ pH 6,4. Potenciais aplicados ● -0,4 V, ▲ OCP e ○ +0,4 V.

Pensando nisso, o hidrogel então foi sintetizado sem a etapa da imersão do hidrogel em uma solução de ácido cloroaurico, substituindo como o oxidante o persulfato de sódio (PAA/PEDOT:PSS). Como pode ser observado na Figura 35, o mesmo perfil foi observado, indicando que a formação das nanopartículas não é o fator limitante e sim se deve ao fato de que o polímero condutor formado possui carga negativa, ocorrendo uma repulsão eletrostática entre todos os materiais envolvidos, não ocorrendo a percolação da cadeia polimérica por todo o hidrogel e sim se concentrando em pontos isolados.

Figura 35: Porcentagem de safranina liberada em função do tempo. Hidrogel PAA/PEDOT:PSS em solução de NaNO_3 $1,0 \text{ mol L}^{-1}$ pH 6,4. Potenciais aplicados ● -0,4 V, ▲ OCP e ○ +0,4 V.

5. CONCLUSÕES

O polipirrol foi polimerizado eletroquimicamente no hidrogel de poli(ácido acrílico). A polimerização iniciou no fio de platina e se espalhou por toda a estrutura do hidrogel, como pode ser observado a partir das fotos obtidas durante a polimerização. O material obtido apresentou tanto as características do hidrogel (intumescimento) quanto do polímero condutor. O grau de intumescimento dependeu do pH e da força iônica. A liberação da safranina foi monitorada em diferentes combinações de estímulos de pH e potencial aplicado e o perfil da liberação dependeu das interações intermoleculares e/ou eletrostática entre o hidrogel e as cadeias do polipirrol. Assim, na situação onde ocorreu forte interação entre os polímeros, o coeficiente de difusão foi maior do que no caso onde as interações eram fracas. Essas combinações de estímulos levaram a um regime de liberação de ordem zero. Além disso, pode-se observar que o AA-PPI dependendo das condições de pH e potencial pode apresentar controle eletroquímico ou de pH. A presença do polímero condutor alterou o perfil de liberação quando comparado quando o potencial foi aplicado no hidrogel de AA, indicando um maior controle eletroquímico. Pode-se observar que o mecanismo que governa a liberação da safranina pelo hidrogel de AA-PPI foi diferente quando comparada com o mecanismo proposto por Lira (13) e Barthus (38). Um fator importante durante a escolha do polímero condutor a ser polimerizado no hidrogel deve-se levar em conta as possíveis interações entre as espécies envolvidas para que o resultado seja promissor. Fato este não observado com o hidrogel de AA com PEDOT:PSS, uma vez que o polímero condutor é negativo, sendo repelido pelos grupos carboxilatos do hidrogel, não permitindo o seu espalhamento por todo o hidrogel, comprometendo o seu desempenho na liberação.

6. REFERÊNCIAS

1. Visto em 28 de abril de 2014
http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/tabuadevida/evolucao_da_mortalidade.shtm
2. Bell CL, Peppas NA. Biomedical membranes from hydrogels and interpolymer complexes. *Adv Polym Sci.* 1995;122:125–75.
3. Huglin MR. Hydrogels in medicine and pharmacy. Peppas N, editor. Boca Raton: CRC Press Inc.; 1987.
4. Gil ES, Hudson SM. Stimuli-reponsive polymers and their bioconjugates. *Prog Polym Sci.* 2004;29(12):1173–222.
5. Guilherme M., Silva R, Girotto E., Rubira A., Muniz E. Hydrogels based on PAAm network with PNIPAAm included: hydrophilic–hydrophobic transition measured by the partition of Orange II and Methylene Blue in water. *Polymer.* 2003;44(15):4213–9.
6. Laroui H, Dalmasso G, Thi H, Nguyen THU, Yan Y, Sitaraman S V. Drug-Loaded Nanoparticles Targeted to the Colon With Polysaccharide Hydrogel Reduce Colitis in a Mouse Model. *Gastroenterology.* 2010;138(3):843–53.
7. Liu J, Cui L, Kong N, Barrow CJ, Yang W. RAFT controlled synthesis of graphene/polymer hydrogel with enhanced mechanical property for pH-controlled drug release. *Eur Polym.* 2014;50:9–17.
8. Wang Q, Xie X, Zhang X, Zhang J, Wang A. Preparation and swelling properties of pH-sensitive composite hydrogel beads based on chitosan-g-poly (acrylic acid)/vermiculite and sodium alginate for diclofenac controlled release. *Int J Biol Macromol.* 2010;46(3):356–62.
9. Du X, Lei N-Y, Hu P, Lei Z, Ong DH-C, Ge X, et al. In vivo imaging of the morphology and changes in pH along the gastrointestinal tract of Japanese medaka by photonic band-gap hydrogel microspheres. *Anal Chim Acta.* 2013;787:193–202.
10. Wang Q, Zhang J, Wang A. Preparation and characterization of a novel pH-sensitive chitosan-g-poly (acrylic acid)/attapulgit/sodium alginate composite hydrogel bead for controlled release of diclofenac sodium. *Carbohydr Polym.* 2009;78(4):731–7.
11. Jeong S, Kee C, Moo Y, Young I, Kim SI. Electrical / pH-sensitive swelling behavior of polyelectrolyte hydrogels prepared with hyaluronic acid – poly (vinyl alcohol) interpenetrating polymer networks. *React Funct Polym.* 2003;55:291–8.
12. Ding F, Shi X, Jiang Z, Liu L, Cai J, Li Z, et al. Electrochemically stimulated drug release from dual stimuli responsive chitin hydrogel. *J Mater Chem B.* 2013;1:1729–37.
13. Lira LM, Córdoba de Torresi SI. Conducting polymer–hydrogel composites for electrochemical release devices: Synthesis and characterization of semi-interpenetrating polyaniline–polyacrylamide networks. *Electrochem commun.* 2005 Jul;7(7):717–23.

14. Wallmersperger T, Kröplin B, Gülch RW. Coupled chemo-electro-mechanical formulation for ionic polymer gels—numerical and experimental investigations. *Mech Mater*. 2004;36(5-6):411–20.
15. Shahinpoor M. Continuum electromechanics of ionic. *Smart Mater Struct*. 1994;367(3):367–72.
16. Scranton AB, Rangarajan B, Klier J. Biomedical applications of polyelectrolytes. In: Peppas NA, Langer RS, editors. *Advances in Polymer Science*. Springer Berlin Heidelberg; 1995. p. 1–54.
17. Shavit U, Reiss M, Shaviv A. Wetting mechanisms of gel-based controlled-release fertilizers. *J Control release*. 2003;88(1):71–83.
18. Taylor P, Souda P, Sreejith L. Poly (Acrylate -Acrylic acid-co-Maleic acid) hydrogel : A Cost Effective and Efficient Method for Removal of Metal Ions from Water Poly (Acrylate -Acrylic acid-co-Maleic acid) hydrogel : A Cost Effective and Efficient. *Sep Sci Technol*. 2013;48:2795–830.
19. Guilherme MR, Reis A V., Takahashi SH, Rubira AF, Feitosa JPA, Muniz EC. Synthesis of a novel superabsorbent hydrogel by copolymerization of acrylamide and cashew gum modified with glycidyl methacrylate. *Carbohydr Polym*. 2005;61(4):464–71.
20. Jin S, Gu J, Shi Y, Shao K, Yu X, Yue G. Preparation and electrical sensitive behavior of poly (N-vinylpyrrolidone-co-acrylic acid) hydrogel with flexible chain nature. *Eur Polym J*. 2013;49(7):1871–80.
21. El-Hag Ali A, Abd El-Rehim HA, Hegazy E-SA, Ghobashy MM. Synthesis and electrical response of acrylic acid/vinyl sulfonic acid hydrogels prepared by γ -irradiation. *Radiat Phys Chem*. 2006;75(9):1041–6.
22. Kim SJ, Kim HI, Park SJ, Kim SI. Shape change characteristics of polymer hydrogel based on polyacrylic acid/poly(vinyl sulfonic acid) in electric fields. *Sensors Actuators A Phys*. 2004;115(1):146–50.
23. Kim SOY, Lee YMOO. Drug Release Behavior of Electrical Responsive Poly (vinyl Alcohol)/ Poly (acrylic Acid) IPN Hydrogels under an Electric Stimulus. *J Appl Polym Sci*. 1999;74:1752–61.
24. Street GB. Polypyrrole: from powders to plastics. In: Skotheim TA, editor. *Handbook of conducting polymers*, vol I. New York: Marcel Dekker; 1986. p. 265–91.
25. Shirakawa H, Louis EJ, Macdiarmid AG, Chiang CK, Heeger A. Synthesis of Electrically Conducting Organic Polymers: Halogen Derivatives of Polyacetylene, (CH)_x. *J Chem Soc Chem Commun*. 1977;578–80.
26. Feast WJ. Synthesis of conducting polymers. In: Skotheim TA, editor. *Handbook of conducting polymers*, vol I. New York: Marcel Dekker; 1986. p. 1–43.
27. Hong SY, Marynick DS. Understanding the conformational stability and electronic structures of modified polymers based on polythiophene. *Macromolecules*. 1992;25(18):4652–7.
28. Road C, Jose S, Piero G. Electrochemical Polymerization of Pyrrole. *J C S Chem Comm*. 1979;635–6.

29. Dallolio A, Dascola G, Varacca V, Bocchi V. Electronic Paramagnetic Resonance And Conductivity of a Black Electrolytic Oxypyrrole. *COMPOTES RENDUS Hebd DES SEANCES L Acad DES Sci Ser C*. 1968;267(6):433–&.
30. Tourillon G. Polythiophene and its derivatives. In: Skotheim TA, editor. *Handbook of conducting polymers*, vol I. New York: Marcel Dekker; 1986. p. 293–350.
31. Otero TF, Martinez JG, Arias-Pardilla J. Biomimetic electrochemistry from conducting polymers. A review Artificial muscles, smart membranes, smart drug delivery and computer/neuron interfaces. *Electrochim Acta*. 2012;84:112–28.
32. Kanazawa KK, Diaz AF, Geiss RH, Gill WD, Kwak JF, Logan JA, et al. `Organic metals`: Polypyrrole, a stable synthetic `metallic` polymer. *J Chem Soc Chem Commun*. 1979;(19):854–5.
33. Ge D, Tian X, Qi R, Huang S, Mu J, Hong S, et al. A polypyrrole-based microchip for controlled drug release. *Electrochim Acta*. 2009;55(1):271–5.
34. Thompson BC, Moulton SE, Richardson RT, Wallace GG. Effect of the dopant anion in polypyrrole on nerve growth and release of a neurotrophic protein. *Biomaterials*. 2011;32(15):3822–31.
35. Esrafilzadeh D, Razal JM, Moulton SE, Stewart EM, Wallace GG. Multifunctional conducting fibres with electrically controlled release of ciprofloxacin. *J Control release*. 2013;169(3):313–20.
36. Lira LM, Córdoba de Torresi SI. Polymeric electro-mechanic devices applied to antibiotic-controlled release. *Sensors Actuators B Chem*. 2008;130(2):638–44.
37. Gilmore K, Hodgson AJ, Luan B, Small CJ, Wallace GG. Preparation of hydrogel/conducting polymer composites. *Polym Gels Networks*. 1994;2:135–43.
38. Barthus RC, Lira LM, Córdoba de Torresi SI. Conducting Polymer- Hydrogel Blends for Electrochemically Controlled Drug Release Devices. *J Brazilian Chem Soc*. 2008;19(4):630–6.
39. Gehrke SH, Lee PI. *Hydrogels for Drug Delivery Systems. Specialized Drug Delivery Systems*. New York: P. Tyle; 1990. p. 333–92.
40. Pei Q, Qian R. Protonation and deprotonation of polypyrrole chain in aqueous solutions. *Synth Met*. 1991;45(1):35–48.
41. Maia G, Torresi RM, Ticianelli EA, Nart FC. Charge Compensation Dynamics in the Redox Processes of Polypyrrole-Modified Electrodes. *J Phys Chem*. 1996;3654(96):15910–6.
42. Ritger PL, Peppas NA. A simple equation for description of solute release i. fickian and non-fickian release from non-swellable devices in the form of slabs, spheres, cylinders or discs. *J Control release*. 1987;5:23–36.
43. Augusto T, Teixeira Neto É, Teixeira Neto ÂA, Vichessi R, Vidotti M, Córdoba de Torresi SI. Electrophoretic deposition of Au@PEDOT nanoparticles towards the construction of high-performance electrochromic electrodes. *Sol Energy Mater Sol Cells*. 2013;118:72–80.

SÚMULA CURRICULAR

1.DADOS PESSOAIS

Nome: Suelen Harumi Takahashi
Data de nascimento: 08 de outubro de 1982
Local: Paranavaí, PR - Brasil

2.EDUCAÇÃO

Mestrado: Universidade de São Paulo – USP
Instituto de Química
São Paulo, SP - Brasil
Ano: 2009

Graduação: Universidade de Maringá – UEM
Bacharelado em Química com atribuições tecnológicas
Maringá, PR- Brasil
Ano: 2005

3.OCUPAÇÃO

Bolsista de Doutorado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq. Vigência: junho de 2009 a maio de 2013.

4.ARTIGOS

Takahashi S.H., Lira L.M., Córdoba de Torresi S. I. Zero-Order Release Profiles from a Multistimuli Responsive Electro-Conductive Hydrogel. Journal of Biomaterials and Nanobiotechnology 3 (2012) 262-268.

Takahashi S.H., Córdoba de Torresi S. I. Nitric oxide sensing by cytochrome c bonded to a conducting polymer modified glassy carbon electrode. Synthetic Metals 159 (2009) 2159-2161.

Guilherme M.R., Reis A.V., Takahashi S.H., Rubira A.F., Feitosa J.P.A.F., Muniz E.C. Synthesis of a novel superabsorbent hydrogel by copolymerization of acrylamide and cashew gum modified with glycidyl methacrylate. Carbohydrate Polymers 61 (2005) 464-471.

5. PARTICIPAÇÃO EM CONGRESSOS

Takahashi, S. H., Córdoba de Torresi, S. I

Multi Stimuli Electro Conductive Hydrogel and its Application in Controlled Drug Delivery. 13th Topical Meeting of the International Society of Electrochemistry, 2013, Pretoria, África do Sul.

Takahashi, S. H., Lira, M. L., Córdoba de Torresi, S. I.
Liberação de ordem zero a partir de hidrogel condutor. XX Congresso da Sociedade Iberoamericana de Eletroquímica, 2012, Fortaleza, CE, Brasil.

Takahashi, S. H., Córdoba de Torresi, S. I.
Compósito hidrogel/polipirrol, um sistema potencial para a liberação controlada. XVIII Simpósio Brasileiro de Eletroquímica e Eletroanalítica, 2011, Bento Gonçalves, RS, Brasil.

Takahashi, S. H., Córdoba de Torresi, S. I.
Hidrogel condutor, um dispositivo potencial para a liberação eletroquimicamente controlada de fármaco. XIX Congreso de La SIBAE y XXXI Reunión del Grupo de Electroquímica de la Real Sociedad Española de Química, 2010, Alcalá de Henares, Espanha.

Takahashi, S. H., Córdoba de Torresi, S. I.
Síntese de hidrogel condutor de poli(ácido acrílico) e polipirrol, um dispositivo potencial para a liberação eletroquimicamente controlada de drogas. 33ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2010, Águas de Lindóia, SP, Brasil.

Takahashi, S. H., Matsubara E. Y., Rosolen J. M., Córdoba de Torresi, S. I.
Utilization of the cytochrome c linked to Poly(5-NH₂ 1-NAP) for NO detection. VII Encontro da SBPMat, 2008, Guarujá, SP, Brasil.

Takahashi, S. H., Córdoba de Torresi, S. I.
Direct electrochemistry of cytochrome c by conducting polymer functionalization. The use in NO detection. 59th Annual Meeting of the International Society of Electrochemistry, 2008, Sevilla, Espanha.

Takahashi, S. H., Córdoba de Torresi, S. I.
Nitric Oxide sensing by cytochrome c bonded to a conducting polymer modified glassy carbon electrode. International Conference on Science and technology of Synthetic Metals – ICSM 2008, 2008, Porto de Galinhas, PE, Brasil.

Takahashi, S. H., Córdoba de Torresi, S. I.
Desenvolvimento de um biossensor para a detecção amperométrica do óxido nítrico. 31ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2008, Águas de Lindóia, MG, Brasil.

Takahashi, S. H., Guilherme, M. R., Rubira, A. F., Radovanovic, E., Muniz, E. C., Feitosa, J. P. A.
Matriz polimérica de hidrogel superabsorvente sintetizada da goma do cajueiro e acrilamida hidrolisada. XXVI Congreso Latino Americano de Química e 27º Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2004, Salvador, Brasil.

Takahashi, S. H., Rubira, A. F., Muniz, E. C., Feitosa, J. P. A., Guilherme, M. R.

Síntese de hidrogéis superabsorventes baseados na goma do cajueiro modificada e poliacrilamida hidrolisada. 7º Congresso Brasileiro de Polímeros, 2003, Belo Horizonte, MG, Brasil.

Takahashi, S. H., Guilherme, M. R., Rubira, A. F., Feitosa, J. P. A.
Síntese e caracterização de hidrogéis superabsorventes baseados na goma do cajueiro e PAAm hidrolisada In: XI Encontro de Química da região Sul, 2003, Pelotas, RS, Brasil.

Takahashi, S. H., Rubira, A. F., Muniz, E. C., Guilherme, M. R.
Síntese e intumescimento de hidrogéis superabsorventes baseados na goma do cajueiro e PAAm hidrolisada. XII Encontro Anual de Iniciação Científica - XII EAIC, 2003, Foz do Iguaçu, PR, Brasil.

FICHA DE ALUNOS EGRESSOS

Nome: Suelen Harumi Takahashi

Telefone: (11) 55945743

Endereço: Rua Ibituruna, 265 Apto 44B

E-mail: suelenht@iq.usp.br

Home Page:

Twitter:

Blog:

Facebook:

Msn:

Observações e sugestões para CPG:

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....