



AUTARQUIA ASSOCIADA À UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO

**OBTENÇÃO DE UM SISTEMA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA
DE DROGAS A PARTIR DO PVAL IRRADIADO COM
RADIAÇÃO GAMA.**

MAURO CÉSAR TERENCE

Tese apresentada como parte dos
requisitos para obtenção do Grau de
Doutor em Ciências na Área de
Tecnologia Nuclear - Aplicações.

Orientadora:
Dra. Selma Matheus Loureiro Guedes

**São Paulo
2002**

INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES
Autarquia associada à Universidade de São Paulo

**OBTENÇÃO DE UM SISTEMA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE
DROGAS A PARTIR DO PVAL IRRADIADO COM RADIAÇÃO GAMA.**

MAURO CÉSAR TERENCE



Tese apresentada como parte dos requisitos
para obtenção do grau de Doutor em Ciências
na Área de Tecnologia Nuclear- Aplicações.

Orientadora:
Dra. Selma Matheus Loureiro Guedes

SÃO PAULO
2002

*À Rosalina, Joel, Valéria,
Marcelo, Wedja e Olívia.*

*E ao meu filho César que mesmo tão
novo soube esperar ...*

Dedico.

*A Dra. Selma Guedes meus
sinceros agradecimentos
pela ajuda, amizade e
orientação.*

AGRADECIMENTOS

À Química e Farmacêutica Wedja de Almeida Sparger; pela colaboração, sugestões e apoio no decorrer deste trabalho.

À Dra. Cecília Amélia de Carvalho Zavaglia pela colaboração no início do trabalho.

À Dra. Maria Tereza Lamy Freund, pela permissão do uso do espectrômetro de Ressonância Paramagnética Eletrônica do Departamento de Física Geral-IFUSP.

OBTENÇÃO DE UM SISTEMA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE DROGAS A PARTIR DO PVAL IRRADIADO COM RADIAÇÃO GAMA

Mauro César Terence

RESUMO

O Poli(álcool vinílico) (PVAL) é um polímero usado como biomaterial. Neste trabalho, a irradiação do PVAL com raios γ , provenientes de uma fonte de ^{60}Co , visou a obtenção de um hidrogel que funcionasse como um sistema de liberação controlada da droga dihidroxipropoximetil guanina, para ser utilizado como implante intra-ocular nos tratamentos da retinite, provocada pelo citomegalovírus. Os efeitos da dose foram estudados em várias propriedades do PVAL: a massa molar por viscosidade, o grau de reticulação ($G_{\text{reticulação}}=8,5$) através da dose de gel ($D_g=7,8\text{kGy}$), a massa molar média entre reticulações, a densidade de reticulação, a resistência a tração e o grau de cristalinidade por calorimetria exploratória diferencial. A formação e o decaimento térmico dos radicais foram estudados por ressonância paramagnética eletrônica utilizando-se as técnicas de sobreposição e subtração de espectros, obtidos em diferentes temperaturas (77K, 125K, 170K, 230K, 280K). Os principais radicais formados no PVAL irradiado no ar e no vácuo a 77K, com 20kGy, foram identificados. O decaimento térmico mostrou a interferência do ar provocando oxidação do polímero mesmo após o término da irradiação, com formação dos radicais $\bullet\text{OH}$, $\text{RO}\bullet$ e $\text{ROO}\bullet$. Os efeitos da radiação na estrutura molecular do PVAL foram estudados por espectroscopia de ressonância magnética nuclear de próton e por espectroscopia na região do infravermelho. Alterações na estrutura do PVAL ou nos seus grupos funcionais não foram observadas até a dose de 200kGy, pelas técnicas utilizadas embora tenha ocorrido a reticulação. A formação do hidrogel do PVAL ocorreu com doses superiores a 70kGy e, a liberação da droga

contida nesse hidrogel, com cinética de ordem zero, ocorreu no hidrogel obtido com o PVAL irradiado com 80kGy.

OBTAINMENT OF A DRUG DELIVERY SYSTEM FROM PVAL IRRADIATED BY GAMMA RAYS

Mauro César Terence

ABSTRACT

The poly(vinyl alcohol) (PVAL) is a polymer used as biomaterial. In this work the PVAL was irradiated by gamma rays from ^{60}Co source with doses up to 200kGy. The PVAL was used to prepare hydrogels that may be used as a drug delivery system in ocular implant, for pair PVAL/dihydroxypropoximethyl guanine, where the last one is used for treatment of people with retinite caused by citomegalovirus. The dose effect was studied on various properties of PVAL: the molecular weight by viscosity, the crosslink degree ($G_{\text{crosslink}} = 8,5$) calculated from gel dose ($D_g = 7,8\text{kGy}$), the average molecular weight between crosslinks, crosslinking density, tensile strength at break and the degree of cristallinity by differential scanning calorimetry. Formation and thermal decay radical were studied by electronic paramagnetic resonance. It was used the technique of superposition and subtraction of spectra obtained at various temperatures (77K, 125K, 170K, 230K and 280K). The radicals formed were identified on irradiated PVAL on vacuum and air at 77K with 20kGy. The thermal decay showed that air caused polymer oxidation, even after end the irradiation, because the $\bullet\text{OH}$, $\text{RO}\bullet$ and $\text{ROO}\bullet$ radicals were formed. The dose effect on molecular structure of PVAL was studied by transmission spectroscopy on infrared region and nuclear magnetic resonance of proton. The PVAL structural alteration was not observed up to 200kGy, although crosslink occurred on PVAL. The PVAL hydrogel formation occurred at doses upper 70kGy and drug controlled released occurred with zero-order kinetic on PVAL hydrogel irradiated with 80kGy.

SUMÁRIO

RESUMO	V
ABSTRACT	VII
LISTA DE TABELAS	X
LISTA DE FIGURAS	XI
LISTA DE ABREVIACÕES	XIII
1 - INTRODUÇÃO	1
1.1 - O CITOMEGALOVÍRUS	4
2 - ASPECTOS GERAIS	8
2.1 - A RADIAÇÃO IONIZANTE	8
2.2 - EFEITOS RADIOLÍTICOS EM POLÍMEROS	13
2.3 - O PVAL	21
2.3.1 - SÍNTESE E PROPRIEDADES	23
2.4 - FORMAÇÃO E APLICAÇÕES DO HIDROGEL	26
2.5 - SISTEMAS LIBERADORES DE DROGAS	31
3 - PARTE EXPERIMENTAL	39
3.1 - COMPONENTES DO HIDROGEL	39
3.2 - IRRADIAÇÃO	40
3.3 - VISCOSIDADE DE SOLUÇÕES DILUÍDAS	40
3.4 - RESISTÊNCIA À TRAÇÃO	40
3.5 - ANÁLISE TÉRMICA	41
3.6 - RESSONÂNCIA PARAMAGNÉTICA ELETRÔNICA	41
3.7 - ESPECTROSCOPIA NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO	42
3.8 - RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE PRÓTON	43
3.9 - INTUMESCIMENTO	43
3.10 - INCORPORAÇÃO DA DROGA	44
3.11 - LIBERAÇÃO DA DROGA	44

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	46
4.1 – RETICULAÇÕES INTERMOLECULARES	46
4.2 - RESISTÊNCIA A TRAÇÃO	55
4.3 – GRAU DE CRISTALINIDADE	57
4.4 – FORMAÇÃO E RECOMBINAÇÃO DOS RADICAIS LIVRES	59
4.5 – EFEITO DA RADIAÇÃO NA ESTRUTURA MOLECULAR DO PVAL	95
4.6 – A FORMAÇÃO DO HIDROGEL E A LIBERAÇÃO DE DHPG	100
5 – CONCLUSÕES	106
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	109

LISTA DE TABELAS

Tabela I - Características de alguns isótopos emissores de radiação β e γ .	10
Tabela II - Energias de dissociação das ligações.	17
Tabela III – Resistência radiolítica de alguns polímeros utilizados na área médico-cirúrgica.	21
Tabela IV – Propriedades Físicas do PVAL.	25
Tabela V - Variação da \bar{M}_v do PVAL em função da dose.	50
Tabela VI – ρ_{ret} e \bar{M}_c em diversas doses de irradiação	52
Tabela VII – RTr do PVAL em diversas doses de irradiação	56
Tabela VIII - ΔH^* e X para o PVAL em diversas doses de irradiação.	58
Tabela IX - Decaimento térmico e parâmetros espectrais das espécies radiolíticas formadas na irradiação do PVAL (20kGy, 77K, vácuo).	81
Tabela X - Decaimento térmico e parâmetros espectrais das espécies radiolíticas formadas na irradiação do PVAL (20kGy, 77K, ar)	91
Tabela XI – Altura dos picos, central (PC ^a) e lateral (PL ^b), e suas relações no ar e vácuo em várias temperaturas	92
Tabela XII – Parâmetros de absorção de água do hidrogel de PVAL.	102
Tabela XIII – Concentração de DHPG liberada do hidrogel de PVAL em função do tempo.	104

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Esquema da rede de hidrogel. O círculo demonstra o espaço para difusão. No destaque são mostrados os pontos de junção de cadeia tetrafuncional (a) e trifuncional (b).	29
Figura 2 - Sistemas de doses simples, repetida e excessiva e sistema de liberação controlada ideal.	34
Figura 3 – Liberação por difusão na direção de z para um filme polimérico.	38
Figura 4 – Efeito da dose de irradiação na \overline{M}_v do PVAL	50
Figura 5 – Efeito da dose de irradiação na ρ_{ret} do PVAL.	53
Figura 6 – Efeito da dose de irradiação na \overline{M}_c do PVAL.	54
Figura 7 – Efeito da dose de irradiação na RTr do PVAL.	56
Figura 8 – Efeito da dose de irradiação no X do PVAL.	58
Figura 9 – Espectro RPE do PVAL irradiado com 20kGy, no vácuo a 77K	63
Figura 10 – Sobreposição dos espectros RPE do PVAL, irradiado (20kGy,vácuo, 77K) obtidos a 77K e a 280K.	68
Figura 11 – Sobreposição dos espectros do PVAL irradiado (20kGy, vácuo, 77K) e obtidos em diferentes temperaturas	69
Figura 12 – Sobreposição dos espectros RPE do PVAL obtidos a 77K e a 125K (20kGy, 77K, no vácuo).	70
Figura 13 – Espectro subtração (125K-77K) do PVAL (20kGy, 77K, no vácuo)	71
Figura 14 – Representação dos elétrons aprisionados fisicamente na estrutura molecular do PVAL.	72

Figura 15 – Espectro subtração (125K-170K) do PVAL (20kGy, 77K, vácuo)	75
Figura 16 – Espectros subtração do PVAL (20kGy, 77K, vácuo). a) 170K – 230K b) 230K – 280K.	77
Figura 17 – Decaimento térmico das espécies radiolíticas formadas no PVAL (20kGy, 77K, vácuo) e estudadas pelos espectros subtração, de 77K a 280K.	80
Figura 18 – Sobreposição dos espectros do PVAL irradiado (20kGy, 77K, no ar) e obtidos a 77K e a 280K	84
Figura 19 – Comparação dos espectros RPE do PVAL irradiado (20kGy, a 77K) no ar e no vácuo: A) sobreposição; B) subtração ar-vácuo.	85
Figura 20 - Decaimento térmico das espécies radiolíticas formadas no PVAL (20kGy, 77K, ar) e estudadas pelos espectros subtração de 77K a 280K.	89
Figura 21 - Determinação da relação das alturas dos picos do $RR_1OHC\bullet$ (h_{pc}/h_{pL}) no espectro RPE.	93
Figura 22 – Efeito da variação da temperatura na relação de alturas (h_{pc}/h_{pL}) dos espectros RPE do PVAL irradiado no vácuo e no ar (20kGy, 77K).	93
Figura 23 – Efeito da radiação na estrutura molecular do PVAL estudado por FTIR	97
Figura 24 – Espectro de RMN 1H do PVAL sem irradiar	99
Figura 25 – Espectro de RMN 1H do PVAL irradiado com 200kGy.	99
Figura 26 – Efeito da dose de irradiação no grau de intumescimento do PVAL.	103
Figura 27 – Cinética de liberação do hidrogel de PVAL intumescido com DHPG.	104

LISTA DE ABREVIÇÕES

a – coeficiente da equação de Mark-Howink

a_{hip} – constante hiperfina

C – concentração

CMV – citomegalovírus

D – dose de irradiação

D_c – coeficiente de difusão

D_g – Dose de irradiação no ponto de gel

DHPG – dihidroxipropoximetil guanina

DS – grau de intumescimento

d - densidade da solução polimérica

d_0 - densidade do solvente

DSC – calorimetria exploratória diferencial

$G_{\text{cisão}}$ - número de cisões por 100eV de energia absorvida

$G_{\text{reticulação}}$ – número de reticulações por 100eV de energia absorvida

FTIR - espectroscopia por transmissão na região do infravermelho com Transformada de Fourier

F_x – Fluxo de liberação da substância

L_{pp} – largura de pico a pico

\bar{M}_c – massa molecular média entre reticulações

\bar{M}_n - massa molecular média numérica

\bar{M}_v - massa molecular média viscosimétrica

\bar{M}_w - massa molecular média ponderal

PL – pico lateral

PC – pico central

R - cadeia polimérica

R_1, R_2 - grupos da cadeia polimérica

RMN ^1H - ressonância magnética nuclear de próton

RPE - ressonância paramagnética eletrônica

RT - resistência à tração

RTr - resistência à tração no ponto de ruptura

RTe - resistência à tração no ponto de escoamento

t - tempo de escoamento da solução polimérica em um viscosímetro capilar

t_0 - tempo de escoamento do solvente em um viscosímetro capilar

UV – espectroscopia de absorção eletrônica no ultravioleta

X – grau de cristalinidade

ρ_{ret} – densidade de reticulação

\bar{v} - volume específico do polímero

$[\eta]$ – viscosidade intrínseca

$[\eta_{\text{red}}]$ – viscosidade reduzida

$[\eta_{\text{esp}}]$ – viscosidade específica

λ - comprimento de onda

CAPÍTULO 1

INTRODUÇÃO

O estado atual da ciência dos polímeros inclui a sua aplicação em ciências biomédicas como sendo uma das aplicações mais importantes. Um exemplo é a utilização de suprimentos médicos poliméricos como cateteres, marcapassos, tecidos substitutivos e suportes para a liberação controlada de drogas, que são os hidrogéis sintéticos.

Os xerogéis são sistemas de dois ou mais componentes e um destes componentes tem propriedades hidrofílicas. Eles são insolúveis em água, mas intumescem para um estado de equilíbrio. Tem sido exhaustivamente estudados e o grande interesse é a biocompatibilidade, que se deve as suas habilidades de simular um tecido natural, devido a alta quantidade de água que são capazes de absorver, e as propriedades físicas de suas superfícies [1].

Os hidrogéis sintéticos têm importância fundamental como biomateriais para diversas aplicações. O poli(álcool vinílico) (PVAL), por exemplo, que foi o primeiro hidrogel a ser largamente utilizado em implantes, e foi objeto de intensas investigações, tem sido utilizado em implantes e em sistemas de liberação controlada de drogas [3], devido a biocompatibilidade e a baixa reatividade com os medicamentos

incorporados. Estes sistemas dependem do grau de reticulação do polímero, para que ocorra a liberação da droga em doses adequadas. Podem ser obtidos tanto por via química, na presença de iniciador químico e de calor, como por via radiolítica, onde a radiação ionizante é o agente físico de reticulação.

Os polímeros quando irradiados podem sofrer alterações significativas em sua estrutura molecular e conseqüentemente em suas propriedades. A radiação ionizante promove a cisão e ou a reticulação das cadeias poliméricas. Quando ocorre preferencialmente a cisão da cadeia principal é observada a diminuição das propriedades do polímero, como consequência da diminuição da sua massa molar média. Por outro lado, quando ocorre um aumento controlado da reticulação, têm-se um aumento de suas propriedades, devido ao aumento da sua massa molar média.

Quando o PVAL é irradiado com raios γ ocorre a reticulação, o que possibilita a incorporação de altas quantidades de água, sem a sua dissolução. Isto significa que se formou um hidrogel do PVAL e pode ser investigada a possibilidade de seu uso em um sistema de liberação controlada de droga, onde o intumescimento já não é realizado apenas com água, mas com a solução de um medicamento de interesse específico, permitindo a sua liberação em lugares também específicos do corpo humano, de uma forma controlada e constante.

Os vírus podem causar infecções no organismo quando encontram condições propícias para tal. Uma das infecções causadas por um dos vírus da família dos herpes, o citomegalovírus (CMV), pode afetar o nervo óptico de pessoas com deficiência imunológica, provocando a retinite

necrosante, que pode cegar se não for tratado adequadamente. O tratamento administrado, neste caso, é a introdução no organismo, via intravenosa, do medicamento dihidroxipropoximetil guanina (DHPG), que produz sérios efeitos colaterais.

Quando se utiliza um sistema de liberação controlada de droga que limita a atuação do DHPG localmente diminui-se a toxicidade deste medicamento; traz conforto ao paciente, que não precisa mais comparecer ao hospital para a aplicação do medicamento com tanta frequência, uma vez que o mesmo é de uso hospitalar. Conseqüentemente, diminui custos, tanto para o paciente como para os hospitais públicos.

O objetivo deste trabalho foi estudar a reticulação radiolítica do PVAL e o comportamento do sistema de liberação controlada para o par PVAL/DHPG visando contribuir para o desenvolvimento de um implante intra-ocular, para ser utilizado em pacientes portadores de CMV com retinite necrosante. A ocorrência e o aumento da reticulação, em função da dose, foram estudados por viscosimetria, que permite investigar alterações da massa molar média viscosimétrica (\overline{M}_v). Alterações da sua propriedade mecânica de resistência à tração (RT) foram investigadas por ensaios de tração. Outros ensaios também foram realizados, como o de intumescimento, onde foi medida a quantidade de água incorporada pelo polímero, em função da dose; para determinar o grau de cristalinidade (X) utilizando a calorimetria exploratória diferencial (DSC). Para estudar os radicais formados e suas reações utilizou-se o espectrômetro de ressonância paramagnética eletrônica (RPE), para investigar alterações na estrutura molecular e nos grupos funcionais do PVAL irradiado, utilizou-se

a ressonância magnética nuclear de próton (RMN ^1H) e por espectroscopia na região do infravermelho (FTIR), respectivamente. A liberação da droga DHPG do hidrogel de PVAL em função do tempo foi estudada, por espectroscopia de absorção eletrônica no ultravioleta (UV).

1.1 – O CITOMEGALOVÍRUS

O CMV é um dos membros da família herpes vírus [4] a qual é formada por mais de 25 vírus. Alguns deles, como o vírus da herpes simples, tipos 1 e 2 (VHS-1 e VHS-2), o vírus varicela-zóster, o vírus Epstein-Barr e o CMV podem causar enfermidades infecciosas graves no homem [5,6].

A infecção mais comum, causada pelo VHS-1 é o herpes labial, sendo que este vírus também é responsável pela estomatite ulcerativa na população infantil, pela queratoconjuntivite, pelo eczema herpético generalizado e por uma forma grave de meningoencefalite. O VHS-2 causa a herpes genital, o vírus varicela-zóster é o causador da varicela, o vírus de Epstein-Barr é o agente responsável pela febre glandular, pelo linfoma de Burkitt e também é a causa do carcinoma nasofaríngeo [4].

Nos países desenvolvidos, aproximadamente 50% dos adultos estão infectados pelo CMV, enquanto que em alguns setores da população e em alguns países asiáticos e nações subdesenvolvidas, mais de 90% dos adultos são portadores do CMV [6,7,8]. Para indivíduos com imunidade

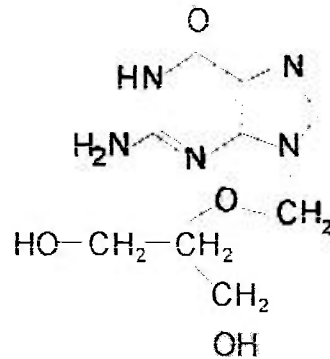
normal, a infecção por CMV representa uma leve ameaça. A maioria tem uma infecção primária assintomática.

O vírus pode atingir o feto por transmissão através da placenta e calcula-se que, aproximadamente, 29% dos lactentes com enfermidade congênita por inclusão viral apresenta coriorretinite citomegálica [9].

As infecções por CMV são relevantes em pessoas com deficiência imunológica, tais como os pacientes submetidos à transplantes que recebem tratamento imunossupressor e pacientes com síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS). A pneumonite por CMV é uma das causas mais comuns de morte nos receptores de transplantes de medula óssea, tendo um risco de mortalidade de 90% [10]. De 20 a 40% dos pacientes com infecção por vírus da imunodeficiência humana (HIV) avançada, com contagem de células de defesa (CD4) menores que $100/\text{mm}^3$, apresentam doença por CMV [11]. A forma clínica mais comum é a retinite necrosante que, sem tratamento, evolui quase que invariavelmente para cegueira. Ainda que qualquer órgão possa ser afetado, as manifestações mais freqüentes são a colite, a esofagite, a encefalite e a polirradiculopatia por CMV [12].

O tratamento das infecções virais sempre encontrou obstáculos, pela estreita relação metabólica entre o vírus invasor e a célula hospedeira. Muitos compostos antivirais resultaram em compostos extremamente tóxicos [13].

A Roche S.A. desenvolveu um nucleosídeo acíclico análogo ao 2-deoxiguanosina, o DHPG, que possui a seguinte fórmula estrutural:



Esta droga tem atividade significativa contra todos os membros da família dos herpes vírus e, particularmente, contra o CMV. Porém, a toxicidade do DHPG é alta e pode ser aumentada devido a um elevado nível plasmático. Injeções intramusculares ou subcutâneas podem causar irritações graves dos tecidos devido ao elevado pH ($\cong 11$) das soluções de DHPG. Além disso, foram constatados em testes pré-clínicos a mutagenicidade, teratogenicidade e carcinogenicidade. Foi também observado a neutropenia, a anemia e a trombocitopenia em pacientes tratados com DHPG, além de atacar o sistema digestivo e renal [4]. Também o DHPG não é compatível com outros medicamentos, tais como zidovudina (AZT ou ZDV), vincristina, vimblastina, combinações de trimetropina e sulfas, entre outros. Medicamentos estes, que são importantes nos tratamentos das pessoas afetadas por CMV e pelas doenças relacionadas aos medicamentos citados.

Devido a estas complicações observadas nas aplicações intramuscular, subcutânea e intravenosa e também devido ao elevado

número de pessoas portadoras do vírus no mundo e que se debilitadas imunologicamente podem apresentar a retinite necrosante, mostra-se importante a obtenção de implantes intra-oculares, já que testes clínicos mostraram boa retenção do medicamento no nervo óptico [4].

CAPÍTULO 2

ASPECTOS GERAIS

Neste Capítulo serão abordadas algumas definições básicas sobre radiação ionizante, bem como uma breve apresentação das formas de interação da radiação γ com a matéria. Além disso, serão brevemente descritos os efeitos radiolíticos em polímeros, apresentadas as principais características do PVAL, a formação do hidrogel de PVAL e algumas características e tipos de sistemas de liberação controlada de drogas.

2.1 - A RADIAÇÃO IONIZANTE

O termo radiação de alta energia compreende todos os tipos de radiações eletromagnéticas ou corpusculares com energia quântica ou cinética apreciavelmente maiores que as energias de dissociação das ligações [14,15].

Segundo Chapiro [16], os termos radiação ionizante ou radiação de alta energia cobrem um grande número de diferentes tipos de radiações, muitas das quais são ondas eletromagnéticas de alta energia, ou seja

raios X, raios γ e feixes de partículas carregadas que ionizam diretamente as moléculas do meio irradiado. Porém, o mesmo termo também pode ser utilizado para designar outros tipos de radiações, tais como partículas aceleradas sem carga que não produzem ionizações diretamente, mas são capazes de transferir sua energia às outras partículas ejetadas das moléculas absorventes e criam um trajeto ionizante secundário, como por exemplo os nêutrons [17].

Raios γ são ondas eletromagnéticas de alta energia da mesma natureza da luz visível ou UV, porém de menor comprimento de onda (λ). São gerados por núcleos de isótopos radioativos naturais ou artificiais, sendo que o mais usado é o ^{60}Co . Devido à sua meia-vida longa de 5,3 anos, e a sua facilidade de preparação [17], este radioisótopo é obtido em reator nuclear e apresenta a seguinte reação de formação (Equação 1):



e o seguinte esquema de decaimento (Equação 2):



sendo β com energia de 0,314MeV e γ com energias de 1,173 e 1,332MeV [18].

As fontes de radiação usadas nos estudos de química das radiações e nos processos de aplicação da radiação podem ser divididas em dois grupos: as que empregam isótopos radioativos naturais ou artificiais e as

que empregam algum tipo de acelerador de partícula. O primeiro grupo consiste nas fontes clássicas de radiação, tais como rádio e radônio, radioisótopos artificiais como ^{60}Co , ^{137}Cs e ^{90}Sr . O segundo grupo inclui os geradores de raios-X, vários tipos de aceleradores de elétrons, tais como os de Van de Graff e ciclotrons usados para gerar feixes de íons. Reatores nucleares também têm sido usados como fontes de radiação, geralmente como fontes de feixes de nêutrons, que ionizam a matéria indiretamente.

A Tabela I apresenta alguns radioisótopos freqüentemente utilizados em fontes radioativas, e permite comparar a meia-vida, as energias emitidas e o meio de produção de diversos radioisótopos.

Tabela I - Características de alguns isótopos emissores de radiação β e γ [16].

ISÓTOPO	MEIA-VIDA	ENERGIA DA RADIAÇÃO EMITIDA (MeV)		MÉTODO DE PRODUÇÃO
		β	γ	
^3H	12 anos	0,018	----	$^6\text{Li} (n, \alpha) ^3\text{H}$
^{14}C	6400 anos	0,156	----	$^{14}\text{N} (n, p) ^{14}\text{C}$
^{60}Co	5,3 anos	0,314	1,17 1,33	$^{59}\text{Co} (n, \gamma) ^{60}\text{Co}$
^{90}Sr	19 anos	0,61	----	Fissão ^{235}U
^{90}Y	61 horas	2,18	----	$^{90}\text{Sr} \xrightarrow{\beta} ^{90}\text{Y}$
^{134}Cs	2,3 anos	0,685 (75%)	0,561 até	$^{133}\text{Cs} (n, \gamma) ^{134}\text{Cs}$
^{137}Cs	33 anos	0,09 (25%) 0,53 (95%)	0,794 ----	Fissão ^{235}U
^{137}Ba	2,6 minutos	----	0,67	$^{137}\text{Cs} \xrightarrow{\beta} ^{137}\text{Ba}$
^{182}Ta	111 dias	0,525	0,066 1,223	$^{181}\text{Ta} (n, \gamma) ^{182}\text{Ta}$
^{192}Ir	74,5 dias	----	0,15 até 0,65	$^{191}\text{Ir} (n, \gamma) ^{192}\text{Ir}$

Esses radioisótopos são empregados de acordo com a energia da radiação a ser utilizada. Dependendo da energia da radiação emitida pelo radioisótopo e a composição do material a ser irradiado, a absorção da radiação ionizante ocorrerá por diferentes processos. Nos polímeros as reações fotoquímicas ocorrem quando estes são irradiados com luz visível ou UV e absorvem a energia. A energia é absorvida seletivamente por grupos cromóforos presentes nas macromoléculas.

Ao contrário do que ocorre na absorção de luz visível e UV, as radiações ionizantes são absorvidas não especificamente e todas as moléculas em uma mistura têm certa probabilidade de absorção que depende da densidade eletrônica.

A absorção da radiação γ pela matéria ocorre por meio de interações com o núcleo dos átomos e com a nuvem eletrônica ao seu redor [18,19]. A interação com o núcleo atômico pode ser negligenciada se a energia do fóton é menor que 100MeV e se o material consiste apenas de núcleos leves, como é o caso dos polímeros orgânicos que são constituídos essencialmente de C, O, H, N, S e P. Desta forma, a absorção de energia da radiação eletromagnética, proveniente de uma fonte de ^{60}Co por materiais poliméricos ocorre em nível eletrônico, não tornando o material radioativo. Para fótons com energia inferior a 0,1MeV e materiais com alto número atômico (Z) ocorre preferencialmente o espalhamento coerente. Os três processos mais importantes de absorção de radiação pela matéria são: o efeito fotoelétrico, o efeito Compton e a produção de par eletrônico.

A predominância relativa entre esses três processos depende da energia do fóton incidente, do número atômico e da densidade eletrônica do meio irradiado.

No **efeito fotoelétrico** os raios γ com baixa energia são exclusivamente absorvidos fotoeletricamente. Neste processo, toda energia carregada pelo fóton incidente é transferida ao elétron da molécula irradiada, que se movimenta com energia cinética igual a $h\nu - Q$, onde Q é a energia de ligação do elétron ao seu orbital e $h\nu$ é a energia do fóton.

No caso das radiações ionizantes, $h\nu$ é muito maior que Q , portanto, o elétron tem energia suficiente para sair de seu orbital e ainda é capaz de liberar vários outros elétrons de seus respectivos orbitais ao longo do caminho percorrido.

A probabilidade de absorção fotoelétrica aumenta com o aumento do comprimento de onda da radiação e do Z do meio irradiado.

No **efeito Compton** um fóton interage com um elétron, que pode estar fracamente ligado ao átomo ou estar livre. Uma parte da energia do fóton incidente é transmitida ao elétron que é acelerado e a outra parte é utilizada na criação de um outro fóton, com energia menor que a do incidente.

A energia total transferida pela absorção Compton em qualquer volume é diretamente proporcional à densidade eletrônica do meio irradiado. O efeito Compton predomina para energias do fóton entre 1 e

6MeV quando os materiais têm alto Z e, para a maioria dos materiais de baixo Z [18].

Na **produção de pares eletrônicos**, ocorre a interação entre o fóton incidente e o campo elétrico do núcleo do átomo do meio absorvente. Nessa interação, quando o fóton tem energia maior que 10MeV e passa próximo a um campo elétrico existente ao redor do núcleo de um átomo, cujo material tem densidade da ordem de 1 g/cm^3 , sua energia é totalmente absorvida, produzindo um elétron e um pósitron. Essas partículas são denominadas de par eletrônico e perdem sua energia cinética na recombinação do pósitron com o elétron e são transformados em radiação de aniquilação, que consiste na emissão de dois raios γ de 0,51MeV em direções opostas.

Em polímeros irradiados com raios γ , provenientes de uma fonte de ^{60}Co , com energia média de 1,25MeV predomina o efeito Compton.

2.2 – EFEITOS RADIOLÍTICOS EM POLÍMEROS

Sabe-se que os materiais poliméricos estão sujeitos à ação de diversos agentes que provocam alterações em sua estrutura. Tais agentes como: luz, calor, substâncias químicas, espécies biológicas, tensões mecânicas e radiações de alta energia podem provocar uma alteração das propriedades físicas e químicas, num processo que é denominado degradação.

Certos autores [14,15] definem a degradação, como mudanças nas propriedades físicas e químicas do polímero, provenientes da cisão de ligações da cadeia principal da macromolécula, a qual leva à diminuição da massa molecular do polímero. A formação de ligações cruzadas entre as cadeias poliméricas, que leva ao aumento da massa molecular, também considerado um fenômeno de degradação. Essa definição se aplica aos biopolímeros, contudo, nesse caso, é estendida, de maneira a incluir a alteração de estruturas, mesmo sem cisão de ligações, pois esta pode levar a uma perda de funcionalidade dos biopolímeros, em um processo denominado desnaturação que, desse modo, também é considerado como um tipo de degradação biopolimérica.

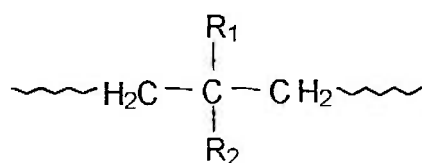
Devido à importância tecnológica e científica dos polímeros, existe um grande interesse no sentido de se conhecer as alterações causadas por vários agentes, seus mecanismos e como evitar ou reduzir as alterações de suas propriedades, ou ainda utilizar esta variação de propriedades para fins específicos.

As radiações de alta energia são importantes agentes de modificação polimérica e têm grande importância industrial, por exemplo, em esterilização de artefatos médicos e farmacêuticos, muitos dos quais são constituídos por polímeros. Outro exemplo é a reticulação, induzida por radiação ionizante, de fios e cabos para a indústria elétrica e automobilística.

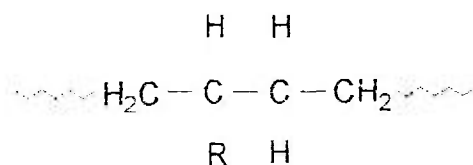
Muitos trabalhos foram publicados sobre os efeitos das radiações de alta energia em polímeros [15,20], os quais buscaram uma melhor compreensão dos efeitos da interação da radiação com essas substâncias, marcadamente em relação às variações das propriedades físicas e da dependência desta com a estrutura das unidades repetitivas que compõem a cadeia polimérica.

Os raios γ , provenientes de uma fonte de ^{60}Co , transportam uma energia média de 1,25MeV que interagem com o polímero provocando alterações na sua estrutura. Quando o polímero é irradiado pode-se ter a cisão da cadeia principal com a formação de radicais livres. Esses radicais podem se recombinar entre si, com o oxigênio do ar ou promover a reticulação entre as cadeias poliméricas.

Uma regra geral [18,21,22] para os polímeros que reticulam e aqueles que sofrem cisão é que polímeros contendo as unidades:



sofrem cisão, ou seja, ocorre cisão homolítica na cadeia principal. Por exemplo, o poliisobutileno, onde R_1 e R_2 são grupos volumosos que geralmente impedem a aproximação das cadeias [21]. Por outro lado, polímeros contendo as unidades:



reticulam, isto é, ocorre a cisão homolítica da ligação C-H e conseqüente ligação cruzada entre as cadeias, a qual predomina, como por exemplo no PVAL.

Se o polímero irradiado for um sólido semi-cristalino, os radicais livres podem ficar aprisionados na região cristalina por um tempo considerável após a irradiação e poderão causar, algum tempo depois, transformações químicas no polímero [23]. Se ocorrer a cisão tem-se uma diminuição da massa molar do polímero e quando ocorrem reações de reticulação tem-se um aumento da massa molar do polímero. É importante ressaltar que, mesmo tendo pequenas alterações na massa molar, a radiação pode não provocar grandes alterações na distribuição da massa molar do polímero [24].

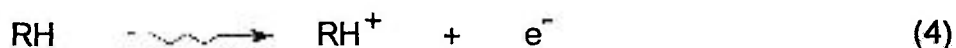
Durante o processo de irradiação, a energia será distribuída pela cadeia do polímero. O local onde ocorrerá a cisão será determinado pela estereoquímica, pelo grau de cristalinidade e pela energia de dissociação das ligações dos grupos contidos no polímero [25]. Além disso, pode-se ter aditivos protetores incorporados ao polímero ou grupos que dissipem a energia fornecida pela radiação, que impedirão um número elevado de cisões.

A Tabela II apresenta alguns valores de energias de dissociação para algumas ligações comumente encontradas em polímeros, que permite uma comparação com a energia transportada pelos raios γ (^{60}Co) que é de 1,25MeV ($2,0027 \times 10^{-16} \text{kJ}$).

Tabela II - Energias de dissociação das ligações [18].

LIGAÇÃO	ENERGIA DE DISSOCIAÇÃO (kJ/mol)
H-H	436
HO-H	498
CH ₃ -H	435
CHC-H	720
CH ₂ CH-H	≥ 452
C-C (benzeno)	808
C ₆ H ₅ -H	461
H ₃ C-CH ₃	368

Quando uma molécula polimérica (RH) é irradiada com raios γ , o fóton transfere a sua energia através do efeito Compton:



Porém, o elétron primário, com alta energia cinética, pode causar ionização direta de outras moléculas, produzindo mais elétrons:



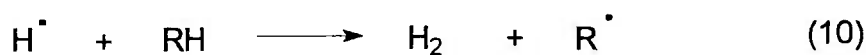
A recombinação do elétron com o cátion produzido provocará a formação de uma molécula em estado eletrônico excitado.



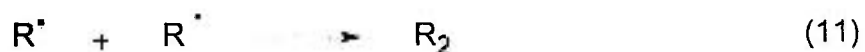
Essas moléculas excitadas podem perder o excesso de energia em processos de relaxação (Equação 7) ou sofrer cisão homolítica com a formação de radicais livres (Equação 8), ou heterolítica com formação de íons (Equação 9).



O radical hidrogênio pode abstrair outro átomo de hidrogênio da molécula polimérica formando um macrorradical (Equação 10).

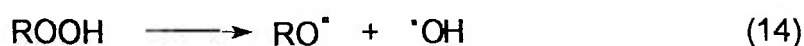


Esses macrorradicais podem se recombinar tridimensionalmente através de reações de reticulação (Equação 11), que dificilmente se recombina pelas extremidades.



Nos polímeros não ocorrem somente mudanças nas propriedades químicas em decorrência da interação com a radiação, mas também em suas propriedades físicas, tais como elétricas, mecânicas e ópticas, como resultado da reticulação ou da cisão da cadeia principal.

Vale ressaltar que, outras reações podem ocorrer ou predominar durante a irradiação na presença de oxigênio, quando outros tipos de espécies reativas também podem ser formadas [23], como ROO^{\bullet} , RO^{\bullet} , $^{\bullet}OH$, HOO^{\bullet} , entre outras:



Outras espécies como, H_2 , CO_2 , CO , H_2O_2 e H_2O podem ser formadas em quantidades significantes [26].

Essas reações de oxidação podem ocorrer durante e após a irradiação, sendo que, o processo de cisão e o de reticulação podem continuar ocorrendo por um período indeterminado após o término da irradiação.

A radiação ionizante pode ser utilizada como agente iniciador em polimerizações via radicais livres. Nesse processo, os monômeros são irradiados e ocorrerá a formação dos radicais livres dando, então, início à reação de polimerização. Em algumas aplicações ocorre a formação de compósitos como, por exemplo, na manufatura de madeira-acrilato. Pode ser utilizada também, para promover a reticulação em polímeros, aumentando a sua massa molar em níveis que melhorem as suas propriedades mecânicas [24].

Em outros casos, ocorre a modificação da superfície do polímero com a enxertia de monômeros que proporcionará propriedades especiais a este polímero. Uma importante aplicação da enxertia está na imobilização de materiais bioativos na superfície do polímero, tais como enzimas e antígenos [27], neste caso, um monômero contendo grupos funcionais livres ($-OH$ ou $-CO_2H$), capazes de se ligarem a uma biomolécula, por exemplo, em um grupo $-NH_2$ [28,29].

Sabe-se que os polímeros têm diferentes estabilidades radiolíticas e, em alguns casos, esta estabilidade delimitará as suas utilizações. A

Tabela III apresenta a resistência à radiação de alguns polímeros utilizados na área médico-cirúrgica.

Tabela III - Resistência radiolítica de alguns polímeros utilizados na área médico-cirúrgica [30].

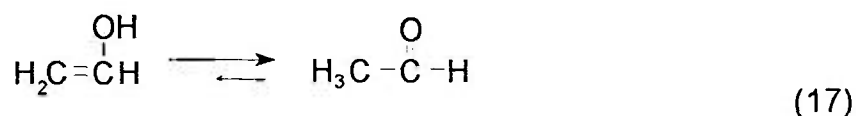
MATERIAL	ESTABILIDADE À RADIAÇÃO
Acrilonitrila-butadieno-estireno (ABS)	Estável para uma única dose de 25kGy.
Poliamidas	Aceitável para uma única dose de 25kGy.
Poliétileno	Estável a 25kGy.
Polipropileno	Quando não estabilizado, amarelece e fragiliza em doses de esterilização.
Poli (cloreto de vinila) (PVC)	Resiste a doses de esterilização, mas amarelece e libera HCl.
Politetrafluoretileno	Baixa resistência à radiação. Os copolímeros são menos afetados.
Poliestireno	É o mais estável à radiação dentre os polímeros comuns.
Polycarbonato I ^a	Depois de estabilizado resiste à dose de esterilização e não amarelece
Polycarbonato II ^b	Resiste a 4 vezes a dose de esterilização, porém amarelece
PVAL	Reticula em pequenas doses de radiação, sofrendo um aumento nas propriedades mecânicas

^aPolycarbonato Nacional Tipo I^[31]

^bPolycarbonato Nacional Tipo II^[32]

2.3 - O PVAL

O PVAL é um polímero semi-cristalino, obtido da hidrólise ou alcoólise do poli (acetato de vinila) (PVAC), onde o suposto monômero $\text{CH}_2=\text{CHOH}$ só existe em equilíbrio com o etanal (Equação 17) [33,34,35,36]:



A síntese do PVAL foi creditada aos cientistas alemães W. O. Hermann e W. Haechel em 1924, mas o polímero foi introduzido comercialmente nos Estados Unidos somente em 1939.

O PVAL faz parte de um grupo de polímeros comerciais com elevada massa molar e solúvel em água. Quando seco se encontra na forma granular ou em pó. Seu grau de hidrólise, independente da massa molar e dependente do conteúdo de grupos acetatos residuais. As propriedades variam de acordo com a sua massa molar e seu grau de hidrólise. Comercialmente são encontrados PVAL de vários graus de hidrólise.

Devido à grande variedade de propriedades químicas e físicas do PVAL, ele tem sido utilizado em diversas áreas da indústria. É um excelente adesivo altamente resistente a solventes, óleos e graxas; forma filmes claros, rígidos e com alta resistência à tração e à abrasão; atua como uma barreira ao oxigênio, sendo superior a qualquer outro polímero, porém, deve ser protegido da umidade, a qual aumenta a razão de transmissão de gases através dele. É também utilizado na emulsificação e estabilização de dispersões aquosas coloidais e, como fibra têxtil, deve ser quimicamente tratado para se tornar insolúvel em água, antes da sua utilização como tal.

2.3.1 – SÍNTESE E PROPRIEDADES

A polimerização do PVAC é feita por um processo convencional que pode ser em solução ou emulsão. A polimerização em solução é favorecida, porque o processo subsequente de alcoólise requer a adição de solvente. Pode ser controlada passo a passo até a obtenção da massa molar final desejada do PVAL. O catalisador, a temperatura e o solvente controlam o grau de polimerização.

O PVAL totalmente hidrolisado é obtido se a alcoólise ou hidrólise for completa, tendo-se então um polímero sem a presença de grupos etanoato. A alcoólise pode ser interrompida através de um neutralizador ou pela remoção do hidróxido de sódio (NaOH). A adição de pequenas quantidades de água aos reagentes, promove a saponificação do PVAC, que é consumido pelo hidróxido de sódio. A magnitude da hidrólise é inversamente proporcional à quantidade de água adicionada. Uma desvantagem da adição de água é um aumento de acetato de sódio como subproduto. Esta reação pode ser realizada em processos de suspensão altamente agitados. O produto é então lavado com metanol, filtrado e seco. Este processo permite que o PVAL seja granulado [37].

A polimerização do acetato de vinila e a sua conversão em PVAL está ilustrada nas Equações 18 e 19 [37,38].

As propriedades físicas são controladas através da massa molar e do grau de hidrólise e independente do processo de obtenção do PVAL, que possui quatro variações de massa molar de grande importância e três níveis de hidrólise, embora produtos intermediários estejam disponíveis comercialmente. A Tabela IV apresenta algumas propriedades deste polímero.

Tabela IV – Propriedades Físicas do PVAL [37].

Propriedades	Valores
Aparência	Pó granular branco a creme
Gravidade específica do sólido a 10% a 25°C	1,27-1,31(g/cm ³)
Estabilidade térmica	Descoloração gradual acima de 100°C; escurecimento rápido acima de 150°C; rápida decomposição a 200°C
Índice de refração (filme) a 20°C	1,55
Condutividade térmica (W/mk)	0,2
Resistividade elétrica (Ω cm)	(3,1-3,8)x10 ⁷
Calor específico (J/g.K)	1,5
Ponto de fusão (°C)	230 para graus totalmente hidrolisáveis; 180-190 para graus parcialmente hidrolisáveis
T _g (°C)	75-85
Estabilidade de estocagem	Indefinido quando protegido da umidade
Flamabilidade	Queima semelhante ao papel
Estabilidade à luz solar	Excelente

A solubilidade é influenciada pelo tamanho da partícula, por exemplo, pela área superficial, massa molar e cristalinidade. Diminuindo-se o tamanho da partícula e a massa molar, aumenta-se a solubilidade.

O PVAL não pode ser dissolvido por solventes orgânicos comuns, como por exemplo o querosene, o benzeno, o xileno, o tricloroetileno, o metanol, o etileno glicol, a propanona e o etanoato de metila, porém pode ser dissolvido em água.

O PVAL apresenta boa adesão a materiais hidrofílicos, mas os produtos com alto grau de hidrólise são melhores. O PVAL parcialmente hidrolisado, contudo, é o único que fornece uma boa adesão a substratos hidrofóbicos.

2.4 - FORMAÇÃO E APLICAÇÕES DO HIDROGEL

Quando o PVAL é reticulado em níveis adequados ele pode formar uma rede tridimensional capaz de reter grandes quantidades de água formado assim um hidrogel.

O hidrogel de PVAL foi o primeiro a ser largamente utilizado para implantes [2]. Em uma das aplicações, foi desenvolvido um material a base de PVAL que resiste a altas temperaturas durante horas [39]. Tem sido utilizado para implantes no tórax, reparos de defeitos no crânio, nariz, queixo, fenda palatina e como filme para reparos no tímpano [2].

Pode ser usado em sistemas de liberação controlada de drogas [3], devido à sua biocompatibilidade e baixa reatividade com os medicamentos nele incorporados. Estes sistemas dependem do grau de reticulação do hidrogel, para que ocorra a liberação de droga em doses adequadas.

Muitas aplicações tem sido sugeridas para hidrogéis de PVAL, que incluem materiais para cirurgias de reconstrução de juntas, para cartilagens sintéticas de articulações, para membranas de diálise, para aplicações em contato com sangue (com heparina imobilizada), para laringe artificial, e para impregnação de tecidos [40].

O PVAL já foi utilizado em lentes de contato [41], mostrando que devido a sua biocompatibilidade também pode ser utilizado em implantes intra-oculares.

Um dos sistemas mais amplamente estudados são baseados em hidrogéis de PVAL, os quais tem sido preparados através de vários métodos [42].

Um desses métodos inclui o uso de agentes reticulantes tais como glutaraldeído [4] e ácido bórico [42], que unem as cadeias poliméricas por ligações químicas covalentes, ou usando agentes complexantes como titânio, alumínio, manganês e cobre.

O método convencional de formação de ligações cruzadas no PVAL é com aditivos químicos, por exemplo uréia-formaldeído e melamina-formaldeído, mas a trimetilmelamina é freqüentemente utilizada a baixas temperaturas. Uma catálise ácida é necessária para formar ligações cruzadas com formaldeído. O tratamento térmico durante a secagem dos filmes ou revestimentos também favorece a formação das ligações cruzadas. Entretanto, quando se utiliza dicromatos, a reação de reticulação é melhor catalisada com luz UV. As ligações cruzadas também podem ser

formadas por simples aquecimento do PVAL seco a uma temperatura maior que 100°C, como consequência da desidratação do polímero que resulta em um produto insaturado. Entretanto, este processo não é usual, porque promove a degradação do polímero [43,44].

Um método alternativo para a formação de ligações cruzadas no PVAL é através da irradiação com raios γ [45], que além de promover a formação de ligações cruzadas não deixa resíduos tóxicos no polímero, já que não são utilizados iniciadores químicos, favorecendo a sua utilização em produtos farmacêuticos.

A radiação γ pode provocar mudanças na estrutura do polímero e alterar as propriedades do material. Os dois maiores efeitos nos polímeros expostos à radiação γ são a formação de reticulação e a cisão na cadeia polimérica. Ambos coexistem e a predominância de um deles depende principalmente da estrutura química do polímero e das condições sob as quais a irradiação é realizada. No caso do PVAL utilizado, ocorre preferencialmente a reticulação.

A irradiação de polímeros, é importante na síntese de hidrogéis e na modificação de materiais poliméricos usados na imobilização de substâncias biologicamente ativas, que constituem os sistemas de liberação controlada de droga [46].

O termo hidrogel é específico para designar materiais poliméricos reticulados, os quais absorvem quantidades de solvente suficiente para causar mudanças macroscópicas nas suas dimensões.

Os hidrogéis, preparados a partir de sistemas poliméricos biocompatíveis, pertencem à categoria dos sistemas controlados pelo solvente onde o funcionamento é baseado no princípio da permeabilidade das matrizes poliméricas após o processo de intumescimento em meio hidratado, onde a cinética e a velocidade de hidratação são interdependentes. Nestes sistemas as matrizes são constituídas por polímeros hidrofílicos reticulados [47]. Geralmente são sistemas de dois ou mais componentes e um destes componentes tem propriedades hidrofílicas. Eles são insolúveis em água, mas intumescem para um estado de equilíbrio. As ligações covalentes entre as cadeias dos hidrogéis são as mesmas das cadeias principais, o que os torna resistentes a qualquer solvente, ou fusão. As cadeias dos hidrogéis são conectadas na forma de uma rede tridimensional. O espaço entre as cadeias é acessível para a difusão de solutos (Figura 1). No estado intumescido, este espaço contém água.

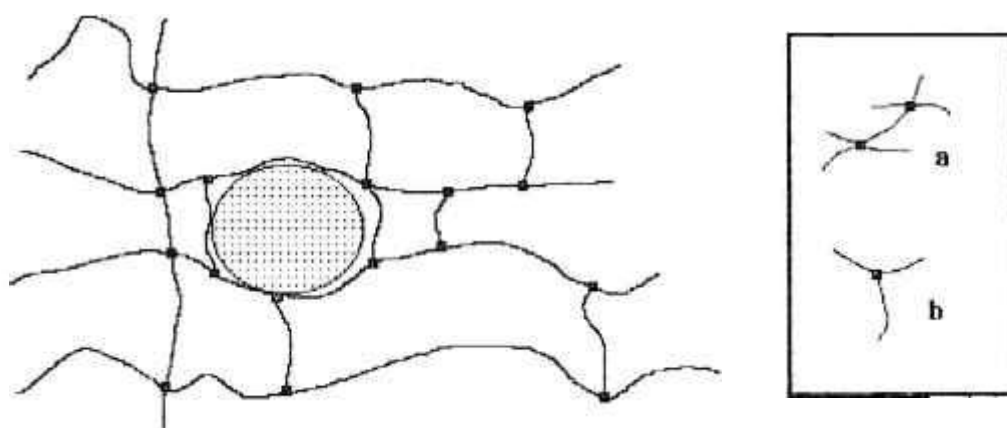


Figura - 1 - Esquema da rede de hidrogel. O círculo mostra o espaço para difusão. No destaque são mostrados os pontos de junção de cadeia tetrafuncional (a) e trifuncional (b) [2].

A biocompatibilidade dos hidrogéis se deve à sua habilidade de simular um tecido natural, devido a alta quantidade de água que são capazes de absorver e às propriedades físicas de sua superfície [1].

Os hidrogéis têm importância fundamental como biomateriais para diversas aplicações.

Os hidrogéis sintéticos tem merecido uma atenção significativa no campo farmacêutico devido à sua excelente compatibilidade com tecidos vivos com altos conteúdos de água. De fato vários tipos de hidrogéis tem sido usados em uma variedade de aplicações médicas [21,45].

A condição geral para a formação de redes de hidrogel é a existência de uma cadeia polimérica. O uso da radiação para a formação e modificação de hidrogéis para uso farmacêutico tem algumas vantagens. Uma delas é que isto resolve o problema da esterilização dos produtos e, em alguns casos, permite se estabelecer uma tecnologia de síntese mais simples e compacta do que a convencional. Em segundo lugar, pode-se fabricar um produto com elevado grau de pureza, sem contaminação de outros materiais ou resíduos de iniciadores químicos.

Os polímeros podem ser reticulados por radiação sob várias condições, tanto no estado sólido como em solução. Em consequência da interação da radiação com o polímero, espécies intermediárias reativas são formadas. Os radicais nas cadeias poliméricas, se posicionados favoravelmente, podem reagir uns com os outros e formar novas ligações entre as cadeias separadas.

Nos hidrogéis formados por radiação, as macromoléculas se conectam umas com as outras por ligações covalentes e isto os torna insolúveis em altas temperaturas, ao contrário dos chamados hidrogéis físicos, formados pelo resultado da interação de forças físicas fracas entre as cadeias.

Para controlar a reticulação no hidrogel pode-se variar a concentração do agente reticulante ou variar a dose quando se utiliza a radiação γ [48].

2.5 - SISTEMAS LIBERADORES DE DROGAS

Os sistemas poliméricos de liberação controlada de drogas estão sendo usados com diferentes drogas para vários tratamentos. A aplicação mais visada é na área farmacêutica, cujo objetivo principal é realizar uma administração terapêutica e efetiva de uma droga por um período de tempo e em doses contínuas. Quando utilizados em medicina, oferecem as seguintes vantagens [49,50,51]: aumento da duração e dos níveis dos agentes ativos que se degradam ou são metabolizados rapidamente; controle da liberação do agente ativo mantendo-o em uma faixa de concentração eficaz; economia no caso de medicamentos de alto custo; redução da toxicidade de drogas muito tóxicas, já que a droga não atingirá todo o organismo e ficará concentrada na região do implante [10,41]. Além disso, podemos citar a comodidade para pacientes debilitados de não

precisarem ir diariamente ao hospital, trazendo também desta maneira redução de custos tanto para o paciente como para o hospital.

A maioria dos sistemas de liberação controlada de drogas, baseados em polímeros, tem sido empregado em implantes subcutâneos, dispositivos para inserção junto ao nervo óptico e como faixa adesiva que permite absorção controlada de drogas através da pele.

A principal limitação do uso dos hidrogéis é a rápida liberação da droga, tendo como consequência o esvaziamento do sistema, levando a um esforço para diminuir a taxa de liberação, sendo que as formas de controle mais utilizadas são: o aumento da densidade de reticulação do polímero e a copolimerização.

O interesse sobre estes sistemas tem crescido nos últimos anos, tanto no que diz respeito à elaboração da estrutura química, como também com relação à avaliação farmacodinâmica desses sistemas [52].

Existem diversos tipos de sistemas liberadores de drogas, que variam com o tipo de polímero e forma geométrica. Os sistemas de administração controlada de fármacos podem ser classificados de acordo com a cinética e o mecanismo de liberação dos componentes ativos em diferentes categorias como: sistemas controlados por intumescimento, pela difusão e quimicamente [47,49,50,51,53,54,55] e dentro desta classificação temos as seguintes formas farmacêuticas:

- a) *Implantes*: são colocados em músculos ou de forma subcutânea, onde a liberação da droga ocorre por difusão ou degradação do polímero [56]. Esses implantes podem ser cilíndricos, esféricos, filmes ou pequenas placas dependendo da sua aplicação [41]
- b) *Micropartículas*: podem ser microesferas ou cápsulas, as quais podem ser introduzidas no paciente por via intramuscular, intraperitoneal ou endovenosa onde sua mobilidade dependerá do local da injeção [56].
- c) *Pré-drogas macromoleculares*: são formadas pela ligação covalente das drogas com transportadores macromoleculares solúveis [56], sendo que esta ligação pode cindir.
- d) *Agregados macromoleculares*: são substâncias dispersas em água que podem formar pontos hidrófobos, onde drogas lipofílicas podem ser capturadas temporariamente [56].

Já é conhecido que o perfil de liberação de um agente ativo, no organismo, deve seguir uma frequência específica, sendo que o conhecimento do mecanismo, bem como a taxa de liberação da droga são fatores importantes. Um dos principais problemas nos sistemas de liberação controlada de drogas, é o desenvolvimento e a modificação de polímeros que possam liberar drogas, de forma constante, ao longo de um período de tempo desejado [57].

O principal objetivo da aplicação desse sistema, na área farmacêutica, é realizar uma administração terapêutica efetiva por um

período de tempo prolongado, sem causar efeitos colaterais. Um sistema de liberação ideal deveria ser capaz de liberar uma substância somente quando e onde ela fosse necessária e na concentração apropriada ao efeito terapêutico desejado. Estes objetivos entretanto, dificilmente são alcançados pelos sistemas convencionais de administração de drogas.

A Figura 2 é a representação esquemática do nível plasmático quando se utiliza o sistema de dose simples e um sistema de liberação controlada de drogas.

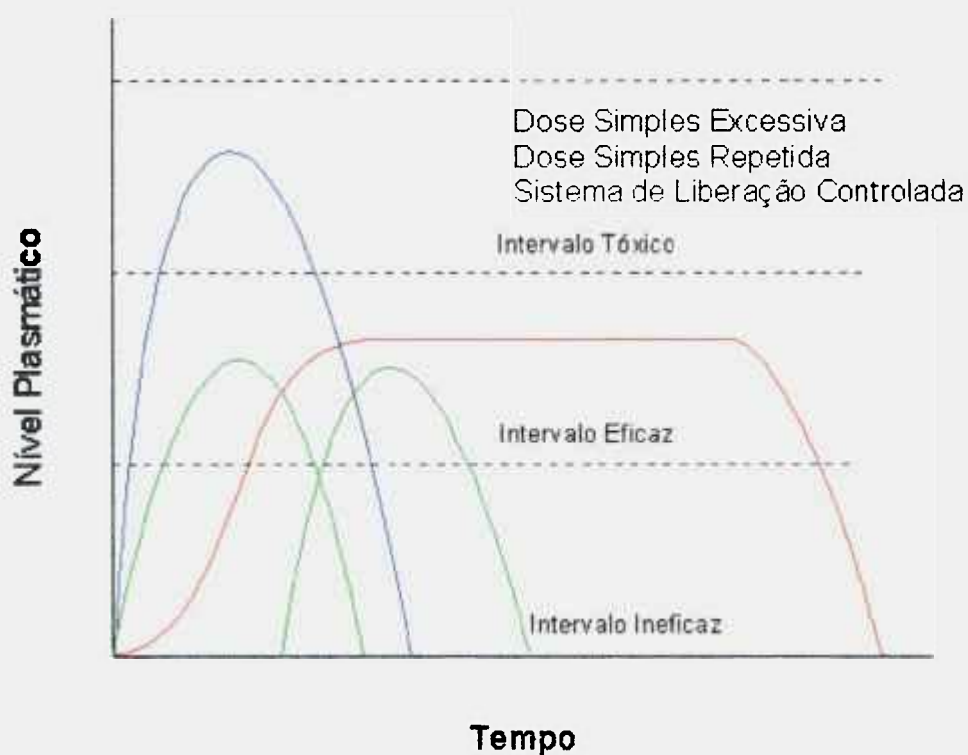


Figura 2 - Sistemas de doses simples, repetida e excessiva e sistema de liberação controlada ideal.

A aplicação de doses simples repetidas e excessivas, em intervalos de tempo, atingem picos e declínios críticos, causando a toxicidade ou a ineficácia da substância no organismo, quando em nível superior ou inferior à faixa terapêutica (Figura 2). É desejável controlar a liberação da droga para manter a sua concentração no organismo, fora destes níveis tóxicos e ineficazes, de maneira controlada e constante. Isto é descrito como cinética de liberação de ordem zero.

A melhor forma de aplicação (Figura 2), embora não sendo a mais utilizada, é o sistema de liberação controlada, onde o medicamento permanece por maior período dentro do intervalo de concentração considerado eficaz [58].

Os primeiros trabalhos nesta área se concentram em liberação de espécies com massa molar relativamente baixa, mas o desenvolvimento desta tecnologia já permite a liberação de macromoléculas, como as enzimas.

Devido ao tamanho, as macromoléculas se entrelaçam com a matriz polimérica e somente uma pequena quantidade é liberada através da superfície. No entanto, este problema pode ser minimizado com a seleção apropriada da matriz polimérica [49,53,59].

Os sistemas liberadores de drogas podem ser usados para liberar drogas hidrofílicas e hidrófobas. É interessante ressaltar que, para isso se deve observar a difusão da droga através do polímero, que é controlada

pela porosidade do polímero e tamanho da molécula da droga utilizada [53], bem como a interação da droga com o polímero.

O coeficiente de difusão decresce com o aumento da massa molar, ou seja, o transporte da droga será inversamente proporcional à massa molar da droga, sendo que a maioria das drogas tem massa molar entre 200 g/mol e 500 g/mol [57]. É claro que algumas drogas importantes possuem massas molares maiores, tais como a digoxina 781 g/mol e a anfotericina 924 g/mol [57].

O processo de liberação da droga, obedece a Lei de Fick (Equação 20) [41,60]:

$$F_x = -Dc \frac{\partial C}{\partial x} \quad (20)$$

onde:

F_x = Fluxo de liberação da substância ($\text{g cm}^{-2} \text{s}^{-1}$);

C = concentração da substância difundida (g cm^{-3});

$\frac{\partial C}{\partial x}$ = gradiente de concentração;

Dc = coeficiente de difusão ($\text{cm}^2 \text{s}^{-1}$).

Esta é a equação precursora do que agora é conhecida como a primeira Lei de Fick, mas só é válida nos casos em que se tem um sistema estacionário, ou seja, onde a concentração não varia com o tempo.

Baseando-se na Equação 20 e considerando-se um elemento de volume retangular, determina-se a Equação 21.

$$\frac{\partial C}{\partial t} = Dc \left[\frac{\partial^2 C}{\partial x^2} + \frac{1}{A} \frac{\partial A}{\partial x} \frac{\partial C}{\partial x} \right] \quad (21)$$

Se a área A for constante obtém-se a Equação 22, que é a equação da Segunda Lei de Fick para o estado não estacionário e unidimensional de difusão,

$$\frac{\partial C}{\partial t} = Dc \left(\frac{\partial^2 C}{\partial x^2} \right) \quad (22)$$

ou ainda, considerando-se a difusão nas direções x , y e z (Equação 23)

$$\frac{\partial C}{\partial t} = Dc \left(\frac{\partial^2 C}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 C}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 C}{\partial z^2} \right) \quad (23)$$

A Figura 3 apresenta o esquema considerando-se a difusão em um filme polimérico.

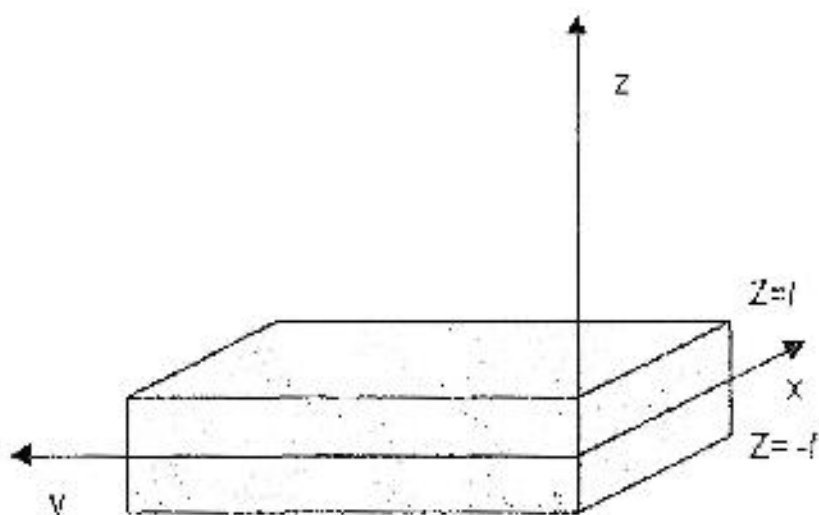


Figura 3 – Liberação por difusão na direção de z para um filme polimérico.

Limitando-se a difusão em z tem-se a Equação 24:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = Dc \left(\frac{\partial^2 C}{\partial z^2} \right) \quad (24)$$

A maior parte da liberação em filmes ocorre em z, porque as áreas em x e y são muito pequenas.

A tecnologia de liberação controlada de drogas é um campo relativamente novo e, por consequência, a investigação tem sido extremamente fértil e tem dado lugar a muitos conhecimentos. Constantemente estão sendo desenvolvidos e estudados novos e mais sofisticados sistemas de liberação controlada de droga [33,61].

CAPÍTULO 3

PARTE EXPERIMENTAL

Foram estudados os seguintes parâmetros: o intumescimento em água, a massa molar média viscosimétrica, a resistência a tração do PVAL em função da dose de irradiação, o grau de cristalinidade (X) em função da dose de irradiação, a estrutura molecular por FTIR e RMN ^1H e a formação e o decaimento dos radicais por RPE, após a irradiação do PVAL. Por fim, a incorporação e a liberação de DHPG no PVAL por UV/VIS, visando a utilização do par PVAL/DHPG em implantes intra-oculares que funcionem como sistemas de liberação controlada de drogas.

3.1 – COMPONENTES DO HIDROGEL

O PVAL utilizado foi o de \bar{M}_v igual a 72.000 e grau de hidrólise de 98 a 98,9% [62], produzido pela Aldrich Co. O mesmo se apresenta na forma de pó de coloração branca.

A droga utilizada foi o DHPG de nome comercial Ganciclovir, produzido pela Roche S.A. que é um pó cristalino branco, de massa molar

255,23 g/mol, sendo a sua solubilidade em água maior do que 50 mg/mL [4].

A água utilizada foi destilada em um destilador de aço inoxidável.

3.2 – IRRADIAÇÃO

O PVAL foi irradiado em uma fonte de ^{60}Co tipo Gamacell da Atomic Energy of Canada Ltd. na presença e na ausência de ar, a temperatura ambiente e a 77K. O intervalo de dose foi de 0 – 200kGy e a taxa de dose de 2,7 kGy/h.

3.3 – VISCOSIDADE DE SOLUÇÕES DILUÍDAS

O polímero foi irradiado na presença de ar com doses de 0 a 60kGy, à temperatura ambiente. A concentração da solução polimérica foi de 5 g/L sendo utilizada água destilada como solvente. Os ensaios de viscosidade foram realizados com um viscosímetro capilar de Ostwald, instalado em um banho termostático da Cannon cuja temperatura foi de $30,00 \pm 0,01^\circ\text{C}$.

3.4 – RESISTÊNCIA À TRAÇÃO

Os corpos de prova foram obtidos utilizando-se o método do derrame de uma solução do polímero em água a 10% em placas de Petri e secas

em estufa à vácuo, Yamato Scientific Co. DPF-31, a 80°C por 48h. Os corpos de prova foram cortados segundo a norma ASTM D-638. Cada conjunto de cinco corpos de prova foi irradiado na presença de ar e a temperatura ambiente. O intervalo de dose estudado foi de 0 a 100kGy.

A tensão de ruptura foi medida em um equipamento Q-test da MTS Co. seguindo a norma ASTM D-638M.

3.5 – ANÁLISE TÉRMICA

Os ensaios térmicos do PVAL foram feitos utilizando-se a técnica de calorimetria exploratória diferencial (DSC). As amostras, na forma de pó, foram irradiadas com doses de 0 a 200kGy, na presença de ar e a temperatura ambiente.

O ensaio foi realizado em um equipamento TSA409DSC da Netzsch. A taxa de aquecimento foi de 10 °C/min. em fluxo de nitrogênio (N₂) de 50 mL/min. As medidas foram realizadas em uma faixa de temperatura compreendida entre 20 e 180°C.

3.6 – RESSONÂNCIA PARAMAGNÉTICA ELETRÔNICA

Foram preparadas duas amostras em tubos de suprasil, contendo cada uma 0,5g de PVAL na forma de pó. Uma foi selada na presença de ar na pressão atmosférica e a outra foi selada sob uma pressão de 10⁻⁵mmHg

em uma linha de alto vácuo. Ambas foram irradiadas simultaneamente com uma dose de 20kGy a 77K.

Após a irradiação a 77K, a amostra de cada tubo foi invertida de extremidade e submersa novamente em N₂ líquido. Esse procedimento demorou apenas de 1 a 2s o qual foi insuficiente para permitir o decaimento dos radicais. A extremidade que será introduzida na cavidade do equipamento foi aquecida em chama para permitir a recombinação dos possíveis radicais formados no tubo de suprasil, enquanto a amostra permaneceu em N₂ líquido. Após o resfriamento dessa extremidade, a amostra foi novamente reconduzida para a extremidade de leitura, e imersa em N₂ líquido. Esse procedimento também demorou de 1 a 2s.

Os espectros de RPE das amostras foram obtidos na faixa de 77K a 280K e a temperatura ambiente, com um espectrômetro EMX-EPR da Bruker.

3.7 – ESPECTROSCOPIA NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO

O filme, com espessura de 0,3x20x20mm, para espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR), também foi confeccionado pelo método do derrame, descrito no item 3.4 e os espectros obtidos em um equipamento com atenuação de feixe da Bomen, modelo 100C23. A amostra foi irradiada no ar com uma dose de 200kGy a temperatura ambiente.

3.8 – RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE PRÓTON

Duas amostras de PVAL na forma de pó, uma sem irradiar e a outra irradiada com 200kGy na presença de ar e à temperatura ambiente, foram dissolvidas na razão de 50 mg/5mL de água deuterada (D₂O). Os espectros RMN ¹H foram obtidos em um equipamento AC200 de 200MHz da Bruker. O ensaio foi realizado a temperatura ambiente.

3.9 – INTUMESCIMENTO

As amostras para intumescimento foram preparadas pelo método de derrame, conforme descrito no item 3.4, sendo cortadas com as seguintes dimensões: 3 x 20 x 20mm. Para cada dose estudada foram utilizados cinco corpos de prova que foram irradiados na presença de ar e a temperatura ambiente.

Foi extraída a fração sol em um extrator de Soxhlet por 24h, utilizando-se água destilada como agente extrator. Após a extração as amostras foram secas em uma estufa à vácuo a 80°C por 8h, onde se obteve então uma massa constante.

Os corpos de prova foram intumescidos em água destilada a temperatura de 30,00 ± 0,01°C, em banho termostático da Cannon, por 17h, que foi o tempo experimental necessário para atingir o equilíbrio.

3.10 – INCORPORAÇÃO DA DROGA

Os corpos de prova para a incorporação da droga foram obtidos por derrame em placa de Petri, conforme o item 3.4 e secos em estufa à vácuo a 80°C por 48h, sendo cortados com as seguintes dimensões: 3 x 20 x 20mm.

Os cinco corpos de prova irradiados com 80kGy a temperatura ambiente e na presença de ar, foram deixados em repouso em uma solução de DHPG (2 mg/mL de água destilada) por 17h (tempo necessário para atingir o equilíbrio) à temperatura de $30,00 \pm 0,01^\circ\text{C}$, em um banho termostático da Cannon.

Os cinco corpos de prova intumescidos foram secos em papel de filtro para remover o excesso de solução e então pesados em balança analítica comprovando o aumento de massa, além do visível aumento de volume. Foi medido o pH da solução de DHPG, constatando uma grande diminuição, de 11 para 8, o que comprova a incorporação da droga ao polímero.

3.11 – LIBERAÇÃO DA DROGA

O hidrogel contendo DHPG foi deixado em repouso por 20min em um recipiente apropriado para atingir o equilíbrio térmico. A liberação da droga foi estudada em função da concentração de DHPG, que foi medida

utilizando um espectrofotômetro UV/VIS Femto 482, com um sistema de fluxo contínuo a uma temperatura de $37,00 \pm 0,01^\circ\text{C}$ em um banho termostático da Cannon. As medidas de absorbância foram realizadas em intervalos de 8h por um período de 96h.

CAPÍTULO 4

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste Capítulo discute-se os efeitos da radiação ionizante em algumas propriedades do PVAL e em sua estrutura molecular. Foram realizados estudos também com doses superiores às doses em que o polímero reticula e incorpora o DHPG, porque os efeitos da radiação são mais pronunciados.

4.1 – RETICULAÇÕES INTERMOLECULARES

A viscosidade de soluções diluídas, por ser um método de baixo custo e detectar pequenas alterações na massa molar do polímero, tem sido muito utilizada na determinação do $G_{\text{cisão}}$ e do $G_{\text{reticulação}}$ [24,25,27].

O uso do símbolo G para expressar o rendimento químico da radiação foi introduzido por Burton [63]. Esse autor definiu G, para um determinado sistema irradiado, como o rendimento químico absoluto, expresso em função do número de eventos químicos individuais que ocorrem por 100eV de energia absorvida. Assim, o grau de cisão molecular

($G_{\text{cisão}}$) e o grau de reticulação molecular ($G_{\text{reticulação}}$) são os números de cisões e/ou reticulações por 100eV de energia absorvida, que podem ser determinados por diversas técnicas, tais como espalhamento de luz, cromatografia de permeação em gel e viscosidade de soluções diluídas [18,24,25].

A viscosidade é a resistência de um líquido ao escoamento. Em viscosímetros capilares é medida através do tempo de escoamento do líquido no capilar. Se η é a viscosidade da solução polimérica e η_0 a viscosidade do solvente, pode-se definir a viscosidade relativa (η_{rel}), conforme a Equação 25, onde t é o tempo de escoamento da solução polimérica, t_0 é o tempo de escoamento do solvente, d e d_0 são as densidades da solução e do solvente respectivamente.

$$\eta_{\text{rel}} = \eta / \eta_0 = (t d) / (t_0 d_0) \quad (25)$$

A viscosidade de soluções diluídas é um dos métodos mais simples e rápidos para a determinação da massa molar, porém, é um método relativo que requer a obtenção de uma curva de calibração para o par polímero/solvente utilizado [64,65], ou ainda utilizando as Equações 25,26,27,28 e 29.

Como são utilizadas soluções bastante diluídas para diminuir ao máximo as forças de interação entre as cadeias poliméricas, as quais ocasionam erros nos resultados levando a valores maiores de massa molar, as densidades são próximas e podem ser canceladas e, então, tem-se somente uma relação de tempos de escoamento entre o da solução e o

do solvente, como medida da η_{rel} , Equação 26. Isto facilita o cálculo da viscosidade reduzida (η_{red}) através da Equação 27, onde C é a concentração da solução polimérica em g/L. Por meio da η_{rel} e da η_{red} pode-se obter a viscosidade intrínseca $[\eta]$ (Equação 28), onde α é 0,95 para o par PVAL/H₂O [66]. Na Equação 29 $[\eta]$ é a viscosidade intrínseca e k é uma constante que depende do sistema polímero/solvente e da temperatura. Para o PVAL dissolvido em água a 30°C tem-se que $k=7,34 \times 10^{-5}$ e $a=0,63$ [67,68]. Desta forma, é possível calcular a \overline{M}_v da equação de Mark-Houwink (Equação 29), onde k e a são constantes para o par polímero/solvente a uma determinada temperatura [69,70,71,72] e relacioná-la com a dose (Tabela V).

$$\eta_{rel} = \eta / \eta_0 = t / t_0 \quad (26)$$

$$\eta_{red} = (\eta_{rel} - 1) / C \quad (27)$$

$$[\eta] = (\eta_{red}) / [1 + \alpha (\eta_{rel} - 1)] \quad (28)$$

$$[\eta] = k \overline{M}_v^a \quad (29)$$

É importante lembrar que, a equação de Mark - Houwink (Equação 29) só poderá ser utilizada em sistemas nos quais a distribuição de massa molar permanece constante [25].

Em polímeros expostos à radiação ionizante, observam-se a diminuição e ou o aumento da \overline{M}_v devido às reações predominantes de

cisão e de reticulação, respectivamente, e conseqüentemente mudanças em suas propriedades físicas e químicas. Algumas delas podem ser indesejáveis ou não conforme a aplicação, provocando uma diminuição ou aumento do desempenho dos artefatos com ele confeccionado.

A técnica de medida de viscosidade envolve o tamanho da molécula e o grau de polimerização. É necessário que não ocorra alteração na distribuição de massa molar ou o grau de polidispersividade, após a irradiação do polímero. O grau de polidispersividade é a razão entre a massa molar ponderal média (\overline{M}_w) e a massa molar numérica média (\overline{M}_n) ou seja, $\overline{M}_w / \overline{M}_n$. Para uma distribuição uniforme, em que todas as moléculas têm massas moleculares iguais, essa razão será igual a um, porque $\overline{M}_n = \overline{M}_w$. Para uma distribuição aleatória de massa molar, onde ocorrem cisões aleatórias na cadeia do polímero, a razão entre as massas molares serão, $\overline{M}_w = 2 \overline{M}_n$. A massa molar viscosimétrica média (\overline{M}_v) pode ser relacionada à \overline{M}_n através da Equação 30:

$$\overline{M}_v = \overline{M}_n [(1 + a) \Gamma (a + 1)]^{1/a} \quad (30)$$

onde Γ é a função gama e a é o coeficiente da equação de Mark - Houwink (Equação 29) [69,70,71,72]. Então, se $a = 0,5$, a razão $\overline{M}_v / \overline{M}_n$ é 1,77; se $a = 0,8$, a razão $\overline{M}_v / \overline{M}_n$ é 1,91 e se $a = 1$ tem-se que $\overline{M}_v = 2 \overline{M}_n = \overline{M}_w$ [24].

O PVAL sofre preferencialmente reticulação quando exposto à radiação γ . A Figura 4, obtida da Tabela V apresenta a variação \overline{M}_v em função da dose de irradiação, que sofre um aumento de aproximadamente 30%, em doses de 60kGy.

Tabela V - Variação da \overline{M}_v do PVAL em função da dose.

	Dose (kGy)								
	0	5	10	15	20	30	40	50	60
TE ^a	15,7	15,8	15,8	15,9	16	16	16,2	16,2	16,3
\overline{M}_v ^b	70,75	74,63	74,63	78,61	82,69	82,69	91,16	91,16	95,56

^aTempo de escoamento no capilar, s ^bMassa molar viscosimétrica média x 10³

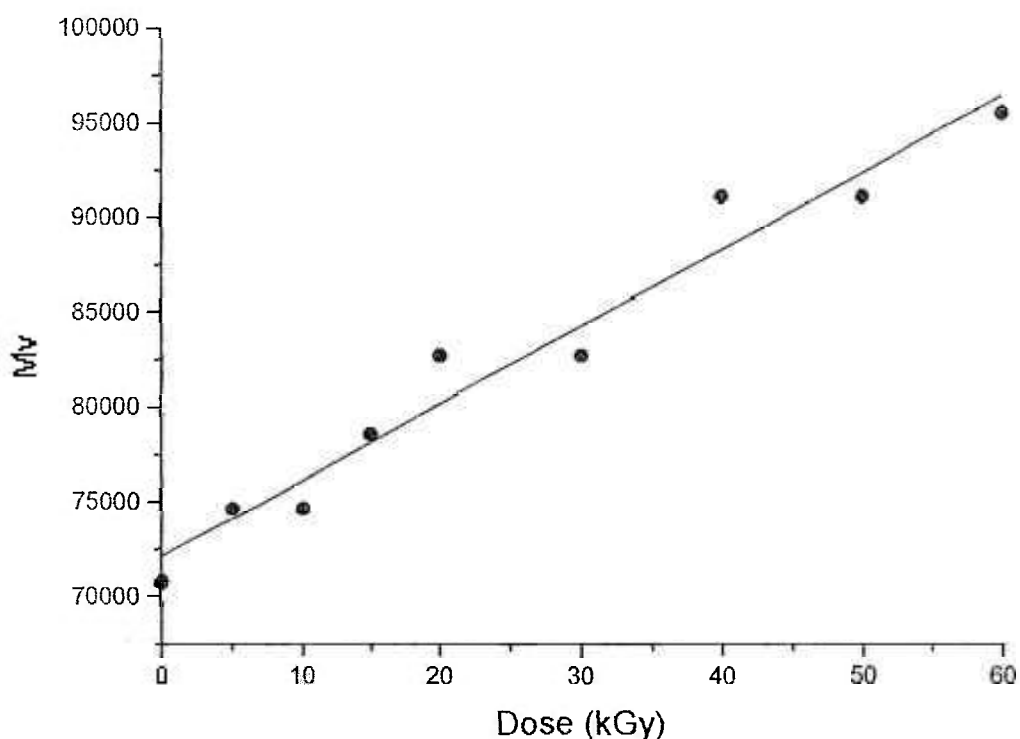


Figura 4 – Efeito da dose de irradiação na \overline{M}_v do PVAL

É importante ressaltar que, após 60kGy o PVAL se torna insolúvel, mostrando assim, o seu alto grau de reticulação. Após esta dose o polímero poderá ser utilizado para a preparação do hidrogel, pois passa a

ocorrer o intumescimento do polímero com o solvente, como será apresentado no item 4.6.

Vale lembrar que, nem todo o tipo de PVAL sofre reticulação quando irradiado, Okamura et al [16]. irradiaram PVAL e observaram uma diminuição na $[\eta]$ e no DS, além de determinarem um $G_{(cisão)}=3,1$. Resultados semelhantes foram encontrados por Miller [16]. Entretanto Charlesby [16] irradiou PVAL com raios γ e observou um aumento na $[\eta]$. Esses comportamentos radiolíticos diferentes estão relacionados com as variações dos graus de hidrólise e de polimerização.

O $G_{reticulação}$ [73], pode ser calculado pela Equação 31, onde D_g é a dose de irradiação no ponto de gel, ou seja, a dose onde ocorrem as primeiras reticulações, que foi calculada utilizando o programa computacional Gel-Sol [74] e tem o valor de 7,8kGy e $\bar{M}_{w(0)}$ é a \bar{M}_w sem irradiar. O $G_{reticulação}$ do PVAL, calculado pela Equação 31, foi $G_{reticulação}=8,5$, considerando $\bar{M}_{w(0)}=72.000$ g/mol, conforme especificação do fabricante.

$$G_{reticulação} = 4,8 \times 10^6 / (D_g \times \bar{M}_{w(0)}) \quad (31)$$

A massa molar média entre reticulações (\bar{M}_c) é de grande importância para avaliar a difusão do soluto no hidrogel. O valor de \bar{M}_c indica a eficiência da reticulação dos hidrogéis [75].

A \overline{M}_c pode ser calculada pela Equação 32 [73], e os seus valores para as doses estudadas são apresentados na Tabela VI, onde D é a dose de irradiação em kGy e deve ser maior que a Dg.

$$G_{\text{reticulação}} = 4,8 \times 10^6 / (\overline{M}_c D) \quad (32)$$

A partir da determinação de \overline{M}_c pode-se obter a densidade de reticulação (ρ_{ret}) (Tabela VI) do PVAL em função da dose de irradiação por meio da Equação 33, onde \overline{V} é o volume específico do polímero, que para o PVAL é igual a $7,88 \times 10^{-4} \text{ m}^3/\text{kg}$ [68].

$$(\rho_{\text{ret}}) = (\overline{V} \overline{M}_c)^{-1} \quad (33)$$

A Figura 5, obtida da Tabela VI, apresenta a variação da ρ_{ret} do PVAL irradiado com raios γ .

Tabela VI – ρ_{ret} e \overline{M}_c em diversas doses de irradiação

	Dose (kGy)											
	10	15	20	30	40	50	60	70	80	90	100	
^a ρ_{ret}	2,26	3,38	4,52	6,79	9,06	11,3	13,5	15,8	18,1	20,3	22,6	
^b \overline{M}_c	56,2	37,5	28,1	18,7	14,0	11,2	9,37	8,03	7,02	6,24	5,62	

^a= $\rho_{\text{ret}} \times 10^3$

^b= $\overline{M}_c \times 10^4$

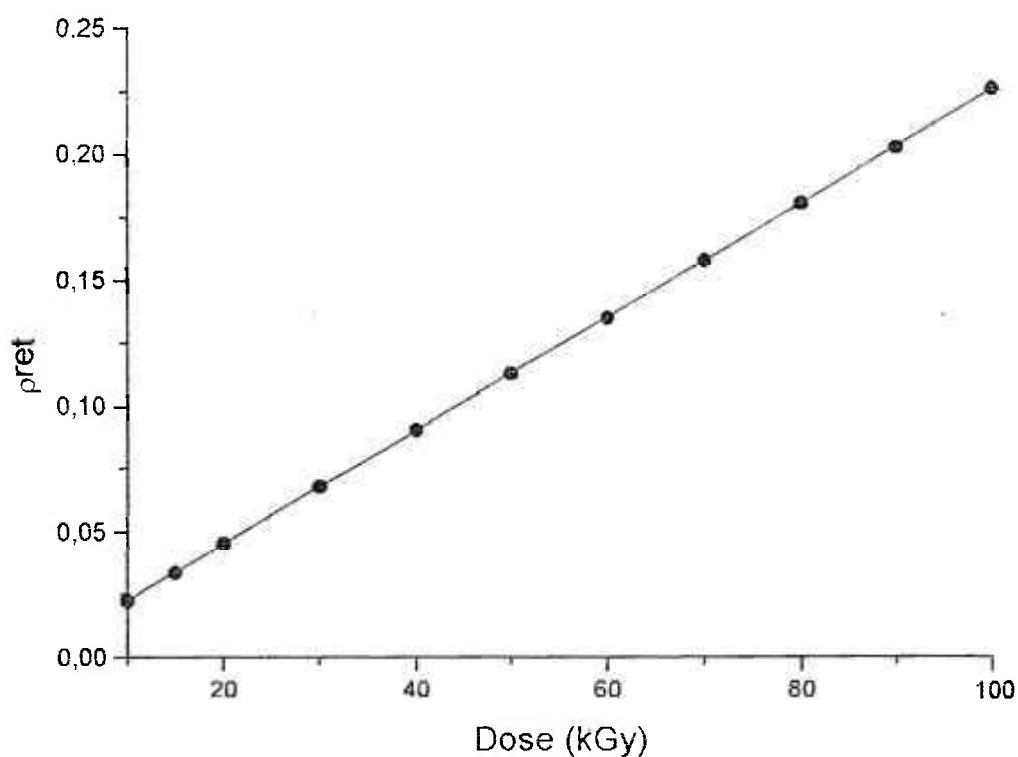


Figura 5 – Efeito da dose de irradiação na ρ_{ret} do PVAL.

Observa-se na Figura 5 que até a dose estudada a ρ_{ret} aumenta. A liberação de DHPG depende da ρ_{ret} . Quanto maior for a ρ_{ret} do polímero, menor será o intumescimento e, como resultado, uma pequena quantidade de droga será absorvida pelo polímero. O coeficiente de difusão diminuirá com o aumento da densidade de reticulação [3].

A Figura 6, obtida da Tabela VI, apresenta a variação da \overline{M}_c em função da dose de irradiação.

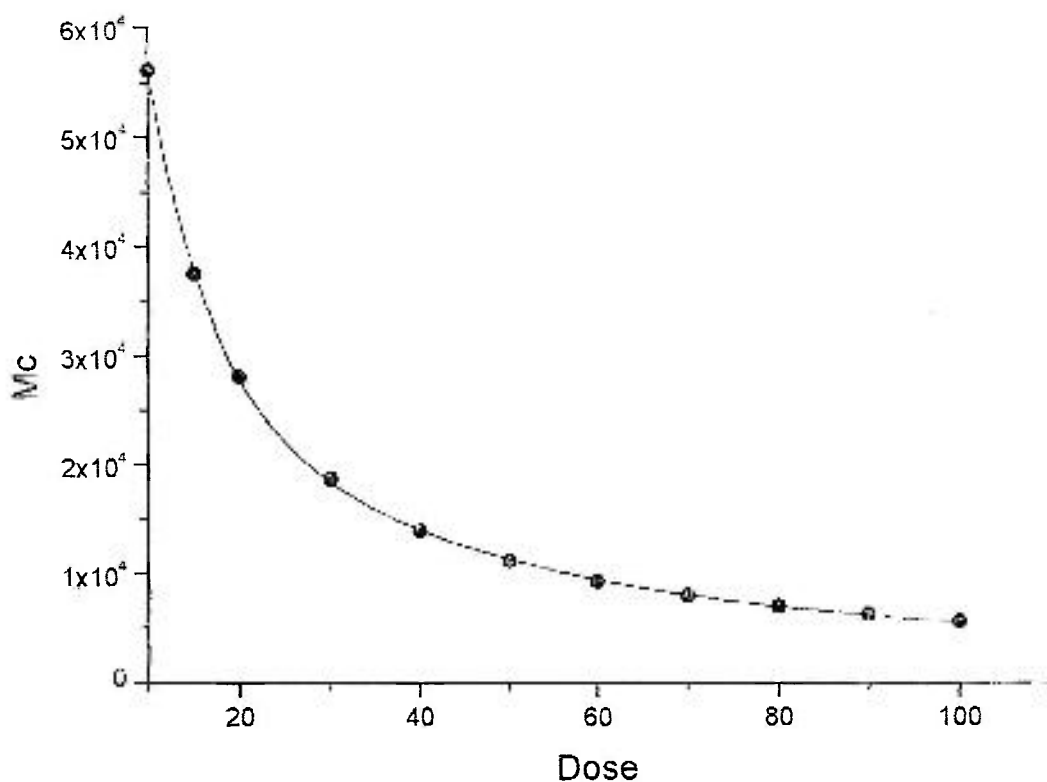


Figura 6 – Efeito da dose de irradiação na \bar{M}_c do PVAL.

As reticulações que ocorrem são predominantemente intermoleculares, já que em todas as doses estudadas ocorre um aumento da massa molar. A diminuição da \bar{M}_c indica uma pequena extensão da cadeia entre as reticulações.

Como ocorre a reticulação na estrutura do PVAL tornando-o insolúvel, foi efetuado o estudo da ocorrência de reticulações em doses mais altas, com o ensaio de RT. Este foram realizados com doses no intervalo de 0 a 100kGy. O ensaio de RT é considerado básico entre todos os ensaios para a determinação de propriedades mecânicas de materiais poliméricos [76].

4.2 - RESISTÊNCIA À TRAÇÃO

As propriedades mecânicas, que estão relacionadas com a resistência às forças aplicadas no artefato polimérico, mostram o quanto a radiação pode prejudicar ou favorecer o desempenho mecânico.

A R_{Te} é a tensão de tração que o polímero suporta no ponto em que passa da região elástica para a região plástica, ou seja, no ponto de escoamento.

A região elástica é a região em que se for cessada a tensão de tração aplicada ao polímero ele retornará a sua forma original [77]. Isto ocorre porque no ponto de escoamento há um alinhamento das cadeias que estão enroladas e uma conseqüente diminuição da interação entre elas [77,78]. Também ocorre a quebra de pequenas cadeias, que pouco influenciam na resistência à tração no ponto de escoamento. Após o ponto de escoamento, tem-se a região plástica. Nessa região o corpo de prova já se encontra tensionado o suficiente para ter as moléculas orientadas e alinhadas, sendo que um grande número de cadeias poliméricas se rompem, e o corpo de prova não mais retorna a forma original.

Passando do ponto de escoamento as cadeias estão esticadas o suficiente e depois começam a se romper. Quando todas já se romperam, têm-se a separação do corpo de prova em duas partes. A força necessária para que isso ocorra é a R_{Tr} .

No PVAL ocorre a reticulação como se observa no item 4.1, Figuras 4 e 5, portanto, a RTr também aumenta, e pode diminuir caso ocorra um número excessivo de reticulações que promova a fragilidade do polímero.

A variação da RTr para o PVAL irradiado em diversas doses, pode ser observada na Figura 7 obtida da Tabela VII.

Tabela VII – RTr do PVAL em diversas doses de irradiação

Dose (kGy)	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
RTr (Mpa)	8,63	39,01	62,34	59,93	59,65	72,13	72,23	92,68	96,09	97,47	102,92

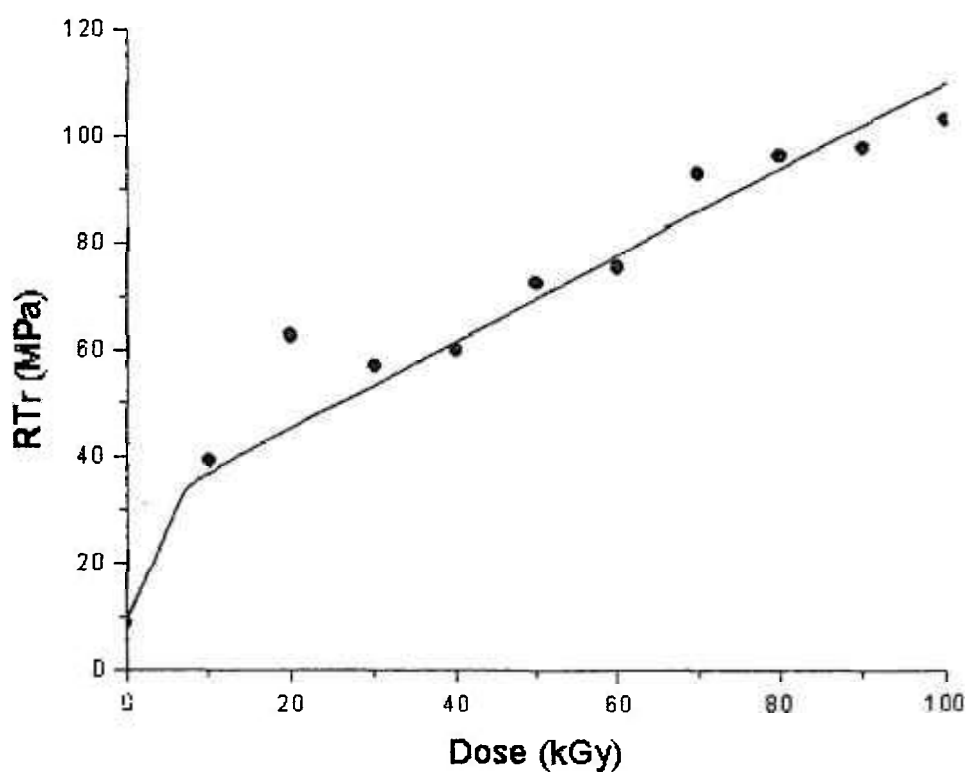


Figura 7 – Efeito da dose de irradiação na RTr do PVAL.

Observa-se que a RTr aumenta em função da dose de irradiação, até a dose estudada.

Outro parâmetro importante é a umidade que influencia significativamente a RTr do PVAL com alto grau de hidrólise. A RTr varia com o grau de hidrólise e o grau de polimerização. Comparando-se a RT entre PVAL com baixa e média viscosidade, observa-se que a variação é grande, porém a comparação do PVAL com viscosidades médias e altas, esta variação é pequena [37].

A deformação elástica deste polímero é extremamente sensível à umidade. A deformação de filmes de PVAL é relativamente independente do grau de hidrólise, porém é proporcional a massa molar [37].

A RTr é um parâmetro importante para a utilização do polímero em implantes liberadores de drogas. Yoshii et al. [79] estudaram a RTr do PVAL reticulado quimicamente, e encontraram valores inferiores aos encontrados para o PVAL reticulado com raios γ .

Como foram observadas variações significativas na \overline{M}_v , \overline{M}_c e na RTr do PVAL exposto a radiação, efetuou-se o ensaio de DSC com o objetivo de verificar possíveis alterações no X , provocadas pela radiação no polímero, já que o aumento da reticulação pode promover um aumento no X .

4.3 – GRAU DE CRISTALINIDADE

A DSC é uma técnica termo-analítica, que permite calcular o X dos polímeros, indiretamente.

Esta técnica é baseada na medida do calor de fusão (ΔH^*) de uma determinada amostra e a comparação deste valor com o calor de fusão do mesmo material 100% cristalino (ΔH_c), que para o PVAL tem o valor igual a 6,87kJ/mol [80]. O X pode ser calculado pela Equação 34.

$$X = \Delta H^* / \Delta H_c \quad (34)$$

A Figura 8, obtida da Tabela VIII, mostra o efeito da dose de irradiação no X do PVAL.

Tabela VIII - ΔH^* e X para o PVAL em diversas doses de irradiação.

	Dose (kGy)						
	0	30	50	80	100	150	200
ΔH^* (kJ/mol)	3,2976	2,7480	3,3663	2,6793	2,9541	2,5419	3,1602
X	0,48	0,40	0,49	0,39	0,43	0,37	0,46

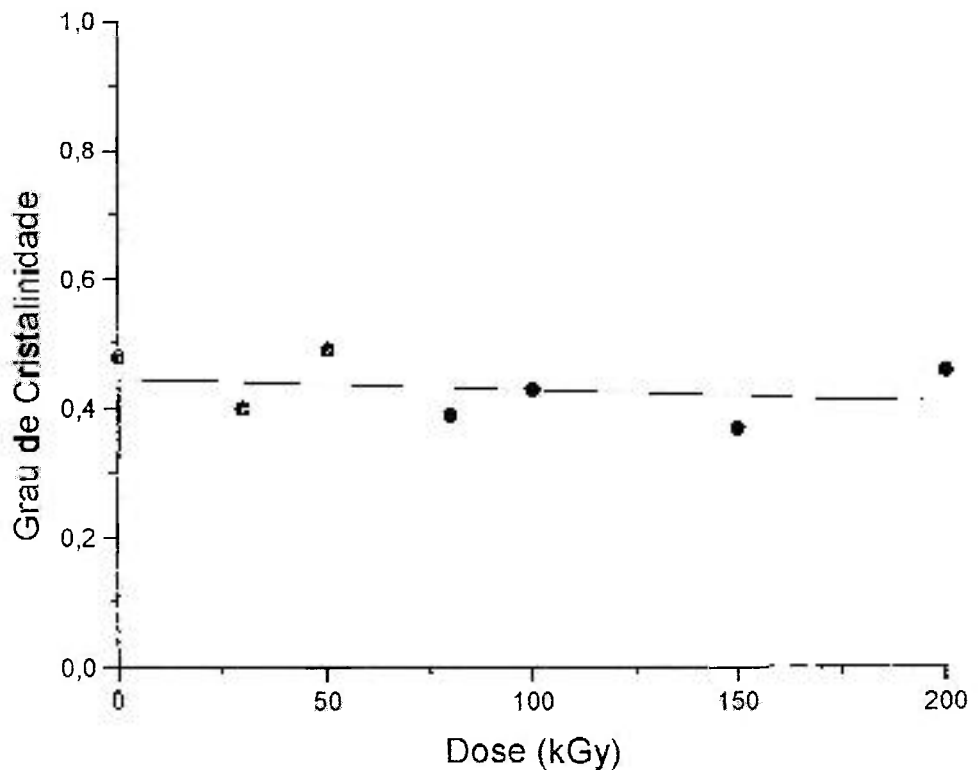


Figura 8 – Efeito da dose de irradiação no X do PVAL.

O X pode influenciar a mobilidade e conseqüentemente a reatividade dos radicais formados durante a radiólise dos polímeros. No PVAL não se observou variação significativa no grau de cristalinidade antes e após a irradiação, com doses de até 200kGy. Como apresentado na Figura 8, isto implica em dizer que as reticulações provocadas pela irradiação do PVAL não formam retículos ordenados no polímero e que também não alteram os já existentes.

A alteração do X , poderia influenciar na reticulação do PVAL que ocorre através da recombinação de radicais formados pela interação da radiação γ com o polímero. Para estudar a formação e a recombinação destes radicais utilizou-se a técnica de RPE.

4.4 – FORMAÇÃO E RECOMBINAÇÃO DOS RADICAIS LIVRES

Quando a energia absorvida da radiação é maior que a energia da ligação entre os átomos da cadeia polimérica, pode ocorrer a cisão homolítica da ligação com a formação de radicais livres. Os radicais livres são produzidos na radiólise de todas as moléculas orgânicas [81]. Nos sólidos orgânicos eles podem permanecer aprisionados após a irradiação. Esses radicais podem provocar o aparecimento de cor no polímero e também alterações nas propriedades mecânicas através de suas reações de reticulação entre as cadeias poliméricas, ou ainda, induzir a formação de outros radicais cindindo a cadeia polimérica em outras posições. A técnica de RPE pode ser utilizada para observar a formação e o

decaimento dos radicais durante a interação da radiação com o polímero, ou dos que se formam posteriormente como por auto-oxidação.

A espectroscopia de RPE baseia-se no fenômeno da ressonância paramagnética do elétron. Nas condições de ressonância, um material que possui um elétron com um momento magnético resultante não nulo e que está em presença de um campo magnético externo variável, absorve a energia de uma microonda de excitação que é fixa, conforme a Equação 35:

$$\Delta E = g\beta H_0 = h\nu_0 \quad (35)$$

onde ΔE é a diferença de energia entre os dois níveis energéticos, g é o fator de desdobramento espectroscópico e tem um valor que é função do ambiente eletrônico (valor próximo de 2, para um elétron livre). β , o magneton de Bohr, H_0 o campo magnético, h a constante de Plank e ν_0 a frequência da microonda aplicada. Essa absorção ressonante de energia é provocada pela interação entre o momento magnético do elétron e a componente do campo magnético da microonda. Nos radicais livres, a absorção de energia deve-se à presença dos elétrons desemparelhados [82].

Com o objetivo de estudar a formação e o decaimento dos radicais formados na irradiação do PVAL, obtiveram-se espectros RPE de amostras irradiadas na presença de ar e no vácuo em temperaturas que variam de 77K a 280K.

Os espectros RPE obtidos no vácuo permitem estudar as espécies formadas na radiólise do PVAL e, quando se comparam esses espectros RPE com os obtidos na presença de ar, é possível interpretá-los e avaliar o efeito do ar na radiólise do polímero, uma vez que os processos radiolíticos industriais são geralmente realizados na presença de ar. Desta forma foram analisados, primeiramente, os espectros RPE obtidos no vácuo e, em seguida, os obtidos no ar.

A Figura 9 apresenta o espectro RPE do PVAL irradiado com 20kGy, no vácuo, a 77K, e mostra cinco picos com os respectivos valores dos campos, que indicam as suas posições no espectro: pico 1 em 3309G; pico 2 em 3327G; pico 3 em 3345G; pico 4 em 3367G e pico 5 em 3380G. Esse espectro apresenta uma complexidade de picos, embora seja a derivada primeira da curva, que permite maior resolução dos picos. Essa complexidade não permite identificar quais as espécies radiolíticas se formaram. Por isso, para interpretá-lo recorreu-se às técnicas de sobreposição e subtração de espectros obtidos em diferentes temperaturas, para visualizar o desaparecimento ou surgimento de espécies em função da energia térmica fornecida à amostra.

A técnica de sobreposição de espectros, consiste apenas em sobrepor um espectro ao outro, mantendo as mesmas posições de campo. É importante ressaltar que o espectrômetro RPE, gera cada espectro de forma que o maior pico sempre terá a mesma altura em centímetro, 13,4cm e, o valor de sua intensidade, que varia, será expresso no eixo das ordenadas. Como não foi utilizado nenhum padrão, não é possível realizar

nenhuma análise quantitativa, mas apenas qualitativa. A simples sobreposição desses espectros não permite obter nenhuma informação quantitativa entre eles, mas permite avaliar a intensidade relativa em cada espectro. Pode-se também sobrepor espectros RPE levando em consideração a escala no eixo da ordenada para se ter uma idéia quantitativa em temperaturas diferentes.

A técnica de subtração de espectros consiste em escolher um pico que não sofre a influência significativa de nenhum outro e obter um fator de ajuste, que é a relação entre as alturas desses picos nos diferentes espectros, de forma que essas alturas são igualadas quando todo o espectro é multiplicado pelo fator. Em seguida, a subtração dos espectros é feita e permite estudar as diferenças relativas observadas nas intensidades e nas posições dos picos.

Parâmetros importantes que permitem interpretar o espectro RPE são: as intensidades relativas entre as linhas, que podem dar uma idéia do número de átomos na vizinhança; a distância entre as linhas, que é o valor da constante hiperfina (a_{hip}) e mostra o grau de influência magnética dos átomos vizinhos, responsáveis pela estrutura hiperfina do espectro, isto é, o desdobramento de linhas; a largura da linha, que está relacionada com a influência da matriz no processo de relaxação; a posição no campo magnético, que está relacionada com a condição de ressonância (Equação 35).

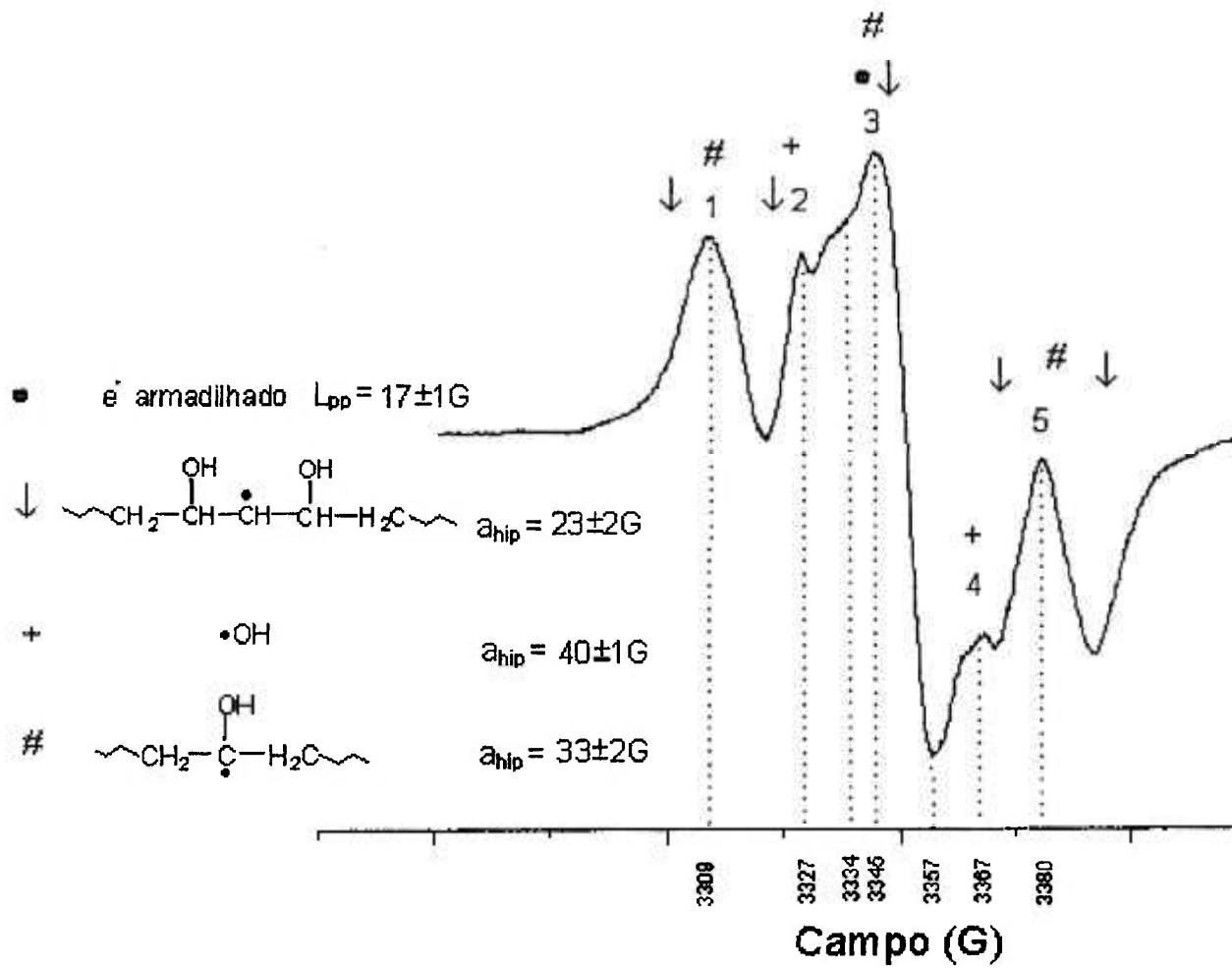
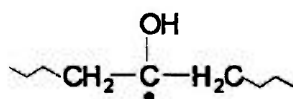


Figura 9 – Espectro RPE do PVAL irradiado com 20kGy, no vácuo a 77K.

Vinte e três espectros da amostra do PVAL irradiado no vácuo foram obtidos no intervalo de temperatura de 77K a 280K, mas os espectros apresentados neste trabalho são apenas cinco (77K, 125K, 170K, 230K e 280K), porque permitiram observar modificações significativas

A Figura 9 nos mostra a predominância de um tripleto, no espectro RPE do PVAL irradiado com 20kGy no vácuo a 77K. Quando o espectro obtido a 280K é sobreposto ao do obtido a 77K (Figura 10), observa-se a coincidência dessas linhas principais do 77K com as do tripleto a 280K, que tem $a_{\text{hip}} = 33 \pm 2\text{G}$ e bandas largas. Esse tripleto estável a 280K é associado ao radical:



representado neste trabalho por $\text{RR}_1\text{OHC}\bullet$, porque outros pesquisadores [83,84,85] também observaram a presença dessa espécie no espectro do PVAL irradiado, como um tripleto com $a_{\text{hip}} = 32 \pm 2\text{G}$ [83,84].

A Figura 11 mostra a sobreposição dos espectros do PVAL, obtidos em diferentes temperaturas, (125K, 170K, 230K e 280K) após a irradiação a 77K, no vácuo, com 20kGy. Nesta sobreposição foram consideradas as intensidades dos picos dos espectros para se ter uma idéia quantitativa em função da temperatura. Embora o macrorradical $\text{RR}_1\text{OHC}\bullet$ (tripleto, $a_{\text{hip}} = 33 \pm 2\text{G}$) seja estável a 280K, ele decai principalmente em

temperaturas até 170K. As mudanças aparentes da posição dos picos 3 e 5 do tripleto é consequência do decaimento das outras espécies presentes.

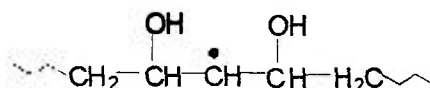
A interpretação dos outros picos visíveis na Figura 9, que será discutida a seguir, foi feita utilizando-se as técnicas de subtração e sobreposição dos espectros do PVAL irradiado a 77K e submetido a diferentes temperaturas.

Quando o PVAL irradiado a 77K no vácuo, foi aquecido a 125K, as espécies radiolíticas tiveram energia suficiente para reagirem, produzindo alterações no espectro comparativamente com o espectro a 77K. Embora as alturas dos picos em RPE dependam da temperatura (temperatura menor, altura maior) é possível realizar a subtração de espectros obtidos em temperaturas diferentes, quando se pretende analisá-los qualitativamente, porque são consideradas as intensidades relativas.

A Figura 12 é uma sobreposição dos espectros obtidos a 77K e a 125K. Ela mostra que as mesmas espécies continuam presentes a 125K, embora sofreram um decaimento térmico porque os picos das espécies sofreram uma diminuição relativa, e o pico na região central do espectro, pico 3, mudou de posição para campos mais baixos, de 3345G para 3343G, como também sofreu um alargamento na largura de linha pico a pico (L_{pp}), de 12G para 17G.

Para investigar o que ocorre entre 77K e 125K com as espécies radiolíticas formadas durante a irradiação, foi aplicada a técnica de subtração. O pico 1 da Figura 12, que é um dos picos do tripleto,

$a_{\text{hip}} = 33 \pm 2\text{G}$, associado ao macrorradical $\text{RR}_1\text{OHC}\bullet$, não sofre influência de nenhum outro pico que afete a sua altura, por isso foi escolhido para calcular o fator de ajuste, que é a relação de alturas desse pico em temperaturas diferentes. Da Figura 12 pode-se calcular esse fator como sendo a relação $h_{77}/h_{125} = 1,875$. O espectro RPE obtido a 125K foi multiplicado por 1,875 e subtraído do espectro a 77K. O resultado dessa subtração espectral é um espectro que apresenta claramente cinco picos eqüidistantes, com $a_{\text{hip}} = 23 \pm 2\text{G}$ (Figura 13) e com uma relação de intensidade entre as linhas de 1:4:9:4:1, indicando que as espécies radiolíticas decaíram parcialmente de 77K a 125K. Como a relação das intensidades entre as linhas de um quinteto produzido por um radical com 4 H equivalente magneticamente é de 1:4:6:4:1, pode-se atribuir a essas cinco linhas, um quinteto com $a_{\text{hip}} = 23 \pm 2\text{G}$ e um singlete na posição central do espectro. O quinteto é atribuído a um macrorradical do PVAL,



representado neste trabalho por $\text{RR}_1\text{HC}\bullet$, porque outros pesquisadores também encontraram esse quinteto com $a_{\text{hip}} = 20 \pm 2\text{G}$, quando o PVAL foi irradiado no vácuo [83,84].

O singlete central, pico 3, com $L_{\text{pp}} = 17 \pm 1\text{G}$, que decai visivelmente quando se compara o espectro a 125K e a 77K, provoca o aparecimento de um "ombro", que é o pico central do quinteto a 125K (Figura 12), é atribuído aos elétrons armadilhados fisicamente (e^-_{arm}) a 77K. Quando o

PVAL, estudado por outros pesquisadores [86], foi irradiado, observou-se uma coloração púrpura que desapareceu quando o polímero foi exposto à luz visível. A esta coloração foi atribuída a presença de elétrons aprisionados e, ao desaparecimento dessa coloração, a liberação deles. O valor de L_{pp} calculado no espectro apresentado na literatura [86] foi de 17G.

Hama e Shinohara [87] também observaram no policarbonato irradiado com raios γ , no vácuo e a 77K, elétrons aprisionados fisicamente e o amarelecimento característico do polímero irradiado, mas sem detectar a presença de cor púrpura. Esses elétrons são liberados quando o policarbonato é aquecido na faixa de temperatura de 120K a 183K, sem se observar o desaparecimento da coloração amarela.

No PVAL estudado neste trabalho, que também foi irradiado no vácuo e a 77K, não se observa a coloração púrpura e sim uma coloração amarela a qual permanece na temperatura ambiente, porém, se observa um singleto no espectro RPE do PVAL que decresce com o aquecimento, e que foi atribuído ao elétron aprisionado fisicamente.

No PVAL estes elétrons estariam aprisionados em grupos semelhantes aos grupos carbonatos presentes no policarbonato, que são os grupos etanoato, presentes na estrutura do PVAL, os quais podem aprisionar fisicamente os elétrons formados na radiólise (Figura 14).

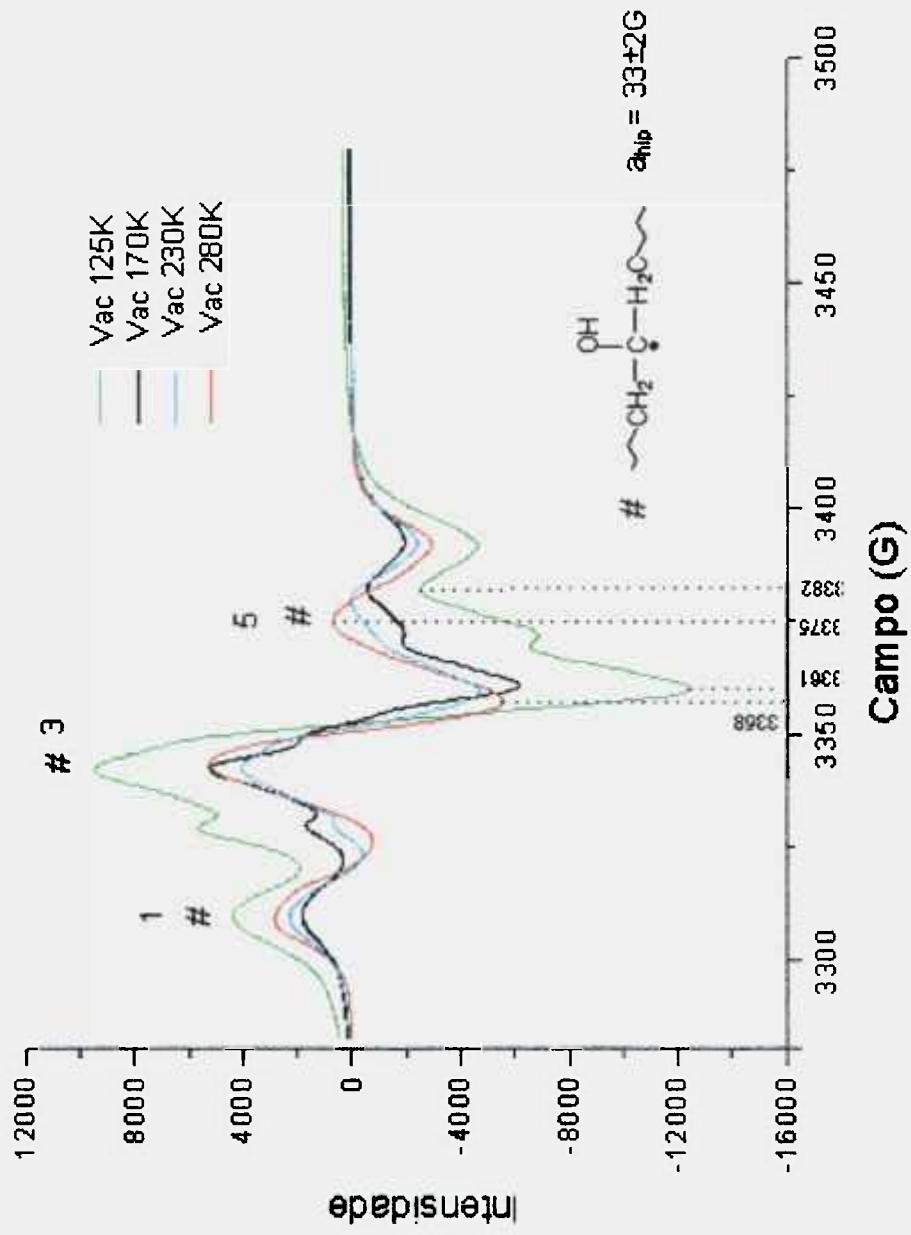


Figura 11 – Sobreposição dos espectros do PVAL irradiado (20kGy, vácuo, 77K) e obtidos em diferentes temperaturas

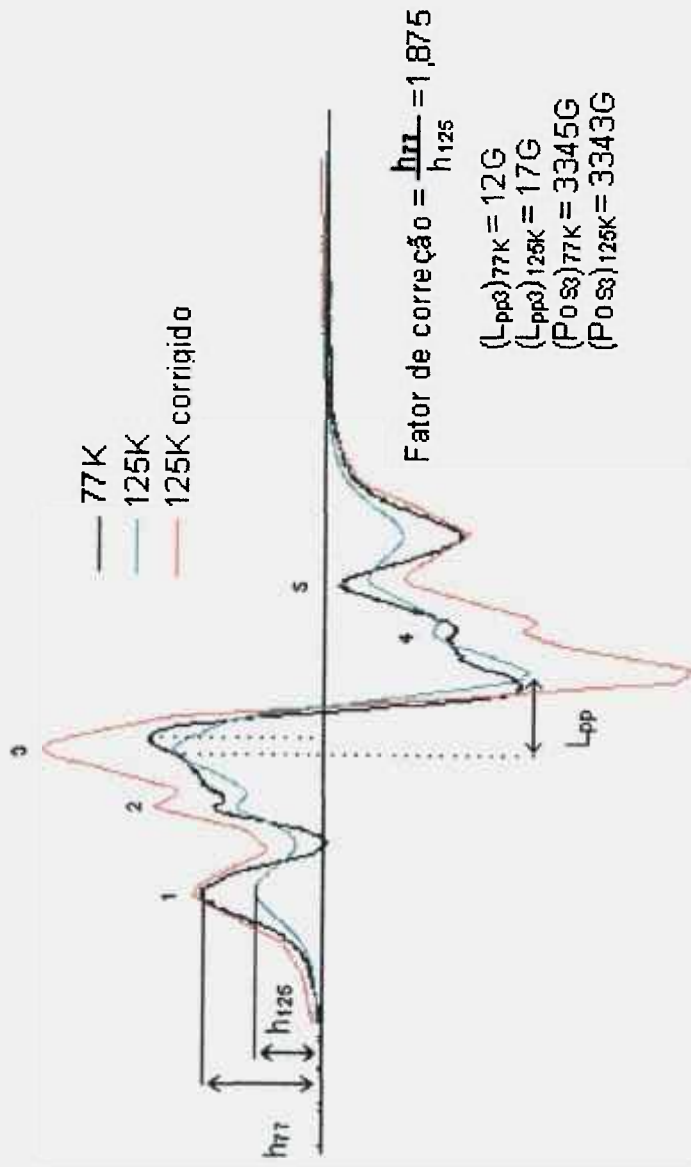


Figura 12 – Sobreposição dos espectros RPE do PVAL obtidos a 77K e a 125K (20kGy, 77K, no vácuo).

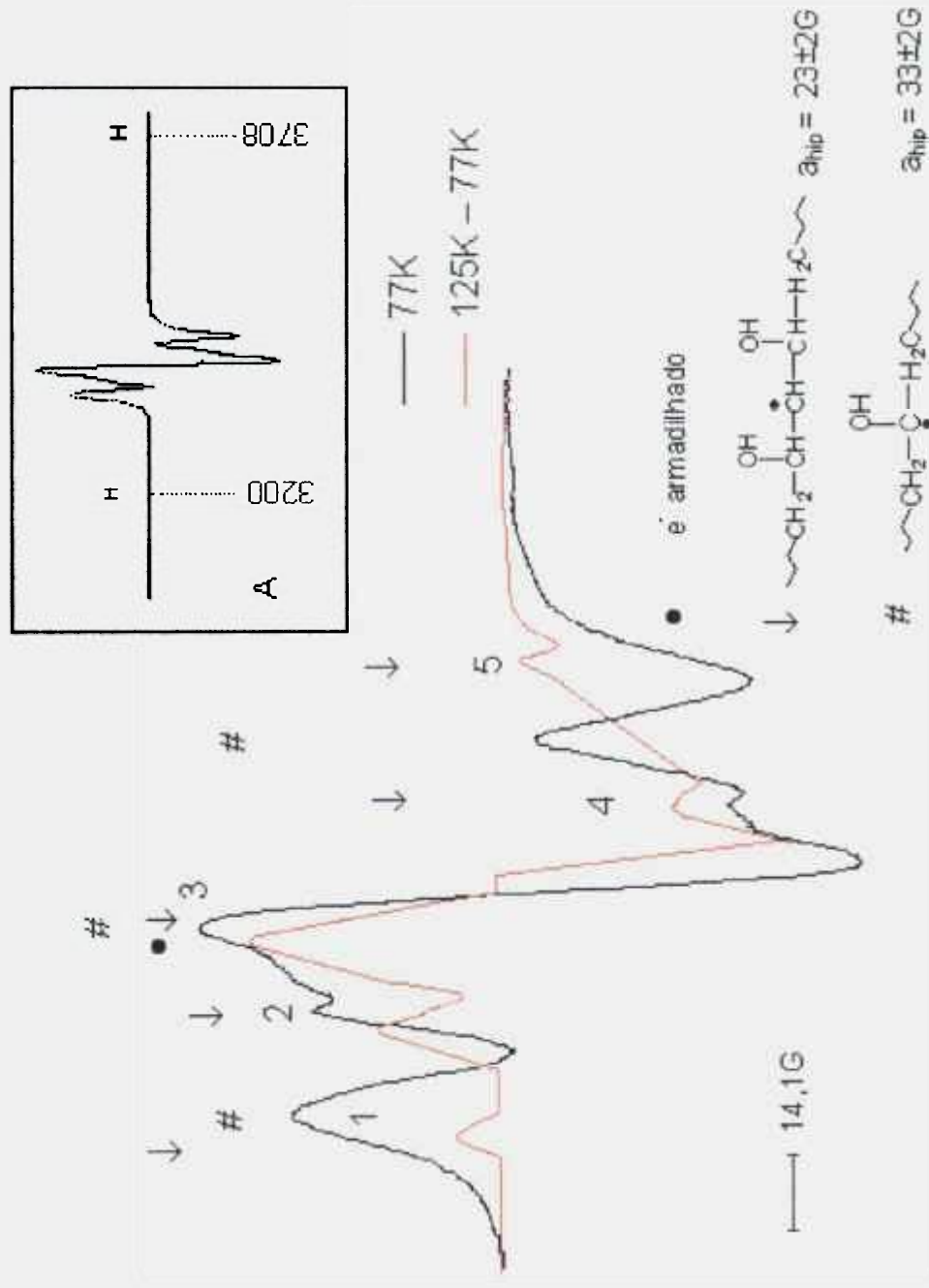


Figura 13 – Espectro subtração (125K-77K) do PVAL (20kGy, 77K, no vácuo)

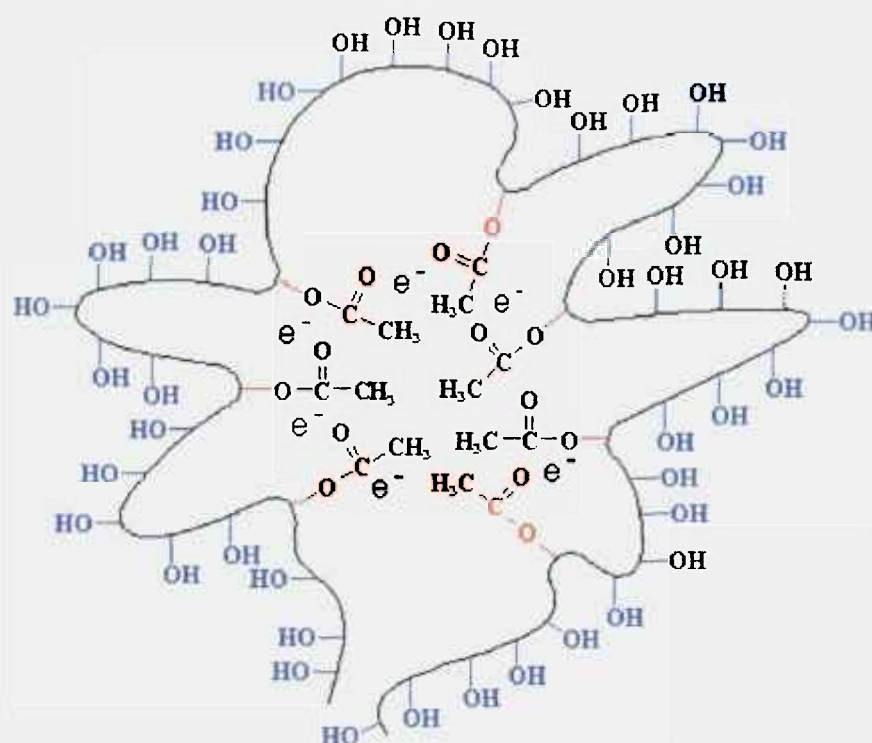
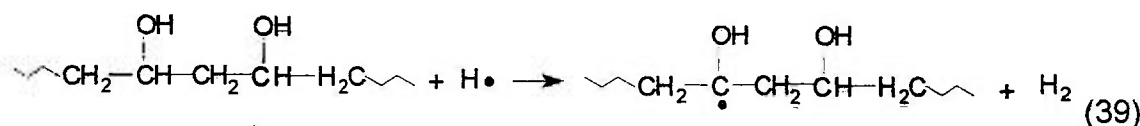
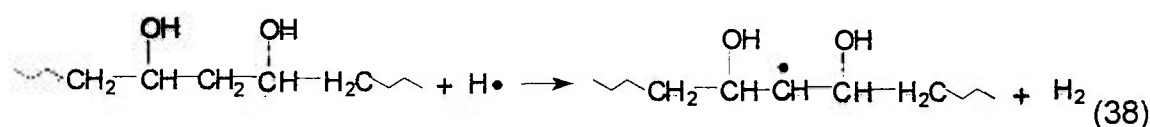
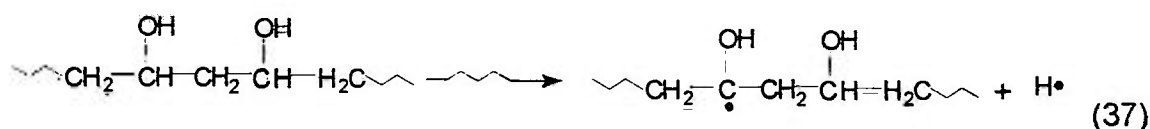
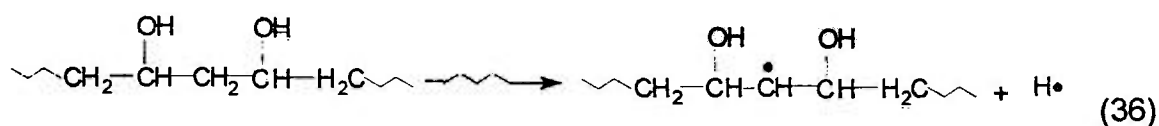


Figura 14 – Representação dos elétrons aprisionados fisicamente na estrutura molecular do PVAL.

É interessante ressaltar que na Figura 13 são observados os dois radicais macromoleculares do PVAL e o e^-_{arm} , mas não se observa a presença do $H\bullet$, que é caracterizado por um duplete com $a_{hip} = 508G$ [88], porque não há nenhum pico nem em 3200G e nem em 3708G (Figura 13a). Com certeza essa espécie se forma porque o PVAL é constituído por átomos de C, H e O. Além disso Dano [16] encontrou 91% de H_2 , 6,2% de CO, 0,8% de O_2 e 1,5% de CO_2 quando irradiou o PVAL. Portanto eles reagem facilmente, isto é, assim que se formam, mesmo porque a formação dos dois macrorradicais observados nos espectros RPE, a 77K, implica na formação do $H\bullet$ (Equações 36 e 37). Uma reação possível, além

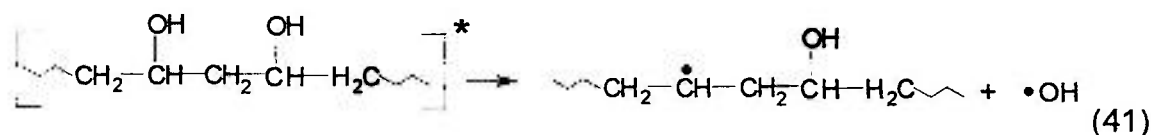
da abstração do átomo de hidrogênio (Equação 38 e 39), é a sua reação com outro $H\cdot$, produzindo H_2 , (Equação 40).



As Equações 36 e 38, mostram a formação do macrorradical $RR_1HC\cdot$ como consequência direta e indireta da interação da radiação com o polímero, respectivamente. Da mesma forma isto pode ocorrer com o radical $RR_1OHC\cdot$ (Equações 37 e 39).

A Figura 9 mostra a presença de dois picos, de menor intensidade, nas posições 3327G (pico 2) e 3367G (pico 4), que decaem até desaparecerem em 280K (Figura 11). Esses picos foram estudados utilizando-se a técnica de subtração de espectros RPE, descrita

anteriormente. O espectro subtração (125K-170K) (Figura 15) mostra que ambos os picos, em 3327G e 3367G, são bandas largas devido ao decaimento do quinteto e, apresentam $a_{\text{hip}} = 40 \pm 1\text{G}$. Como a literatura internacional atribui ao $\bullet\text{OH}$, um duplete com $a_{\text{hip}} = 40 \pm 1\text{G}$ [88], pode-se supor a formação do $\bullet\text{OH}$ como consequência da cisão da ligação C-OH (Equação 41).



O radical $\text{RR}_1\text{CH}_2\text{HC}\bullet$ formado pode reagir com os outros radicais e se for com um macrorradical ocorre a reticulação do PVAL, uma vez que não se observa em nenhum espectro subtração o aparecimento de outros picos equidistantes, além do quinteto ($a_{\text{hip}} = 23 \pm 2\text{G}$) e do tripleto ($a_{\text{hip}} = 33 \pm 2\text{G}$).

Um fato interessante a ser observado no espectro subtração (125K-170K) é o surgimento de um pico na posição central do espectro, que é um singleto com $L_{\text{pp}} = 18 \pm 5\text{G}$ (Figura 15). Isto mostra a formação de uma espécie paramagnética, cujo elétron desemparelhado não sofre a influência magnética de nenhum átomo com spin nuclear diferente de zero. O elétron desemparelhado está associado a um átomo com spin nuclear zero, que pode ser o O ou o C, cuja vizinhança não o influencia magneticamente.

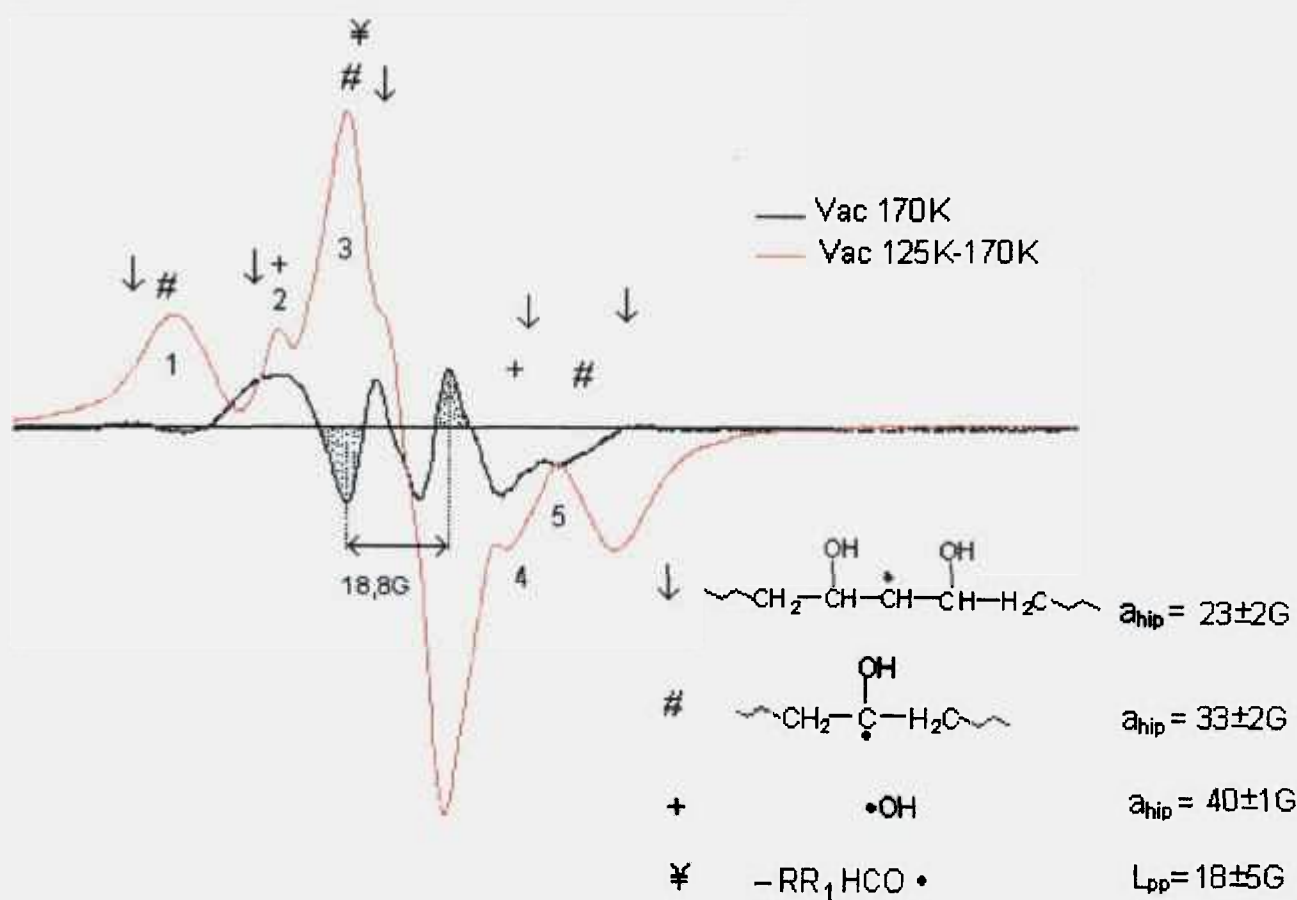
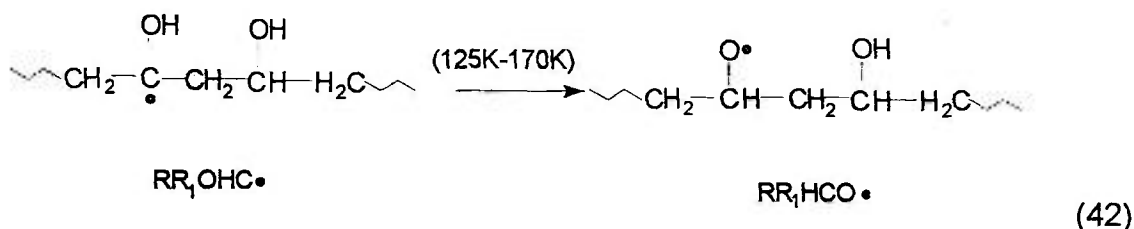


Figura 15 – Espectro subtração (125K-170K) do PVAL (20kGy, 77K, vácuo)

A espécie mais provável é um radical do tipo RO• que pode ser formado entre 125K e 170K, como consequência de um rearranjo térmico de um macrorradical, de forma que o elétron mudou do C para o O, que é um átomo altamente eletronegativo, como mostra a Equação 42.



A Figura 16a mostra o espectro RPE subtração (170K-230K) obtido pela técnica de subtração dos espectros RPE a 170K e 230K, conforme explicada anteriormente. Ele é constituído por três picos principais: um duplete em 3330G e 3370G, com $a_{\text{hip}} = 40 \pm 1\text{G}$, atribuído ao •OH e, um singlete em 3343G, com $L_{\text{pp}} = 20 \pm 2\text{G}$, atribuído a um macrorradical do tipo RO•, formado durante a irradiação. Ambas as espécies decaem também nesta faixa de temperatura.

A Figura 16b mostra o espectro RPE da subtração nas temperaturas de 230K e 280K e, observa-se que o decaimento das espécies, nesta faixa de temperatura, é o menor, porque estas mesmas espécies encontram-se em pequenas quantidades. Mesmo sendo difícil a identificação das espécies, é possível observar um duplete em 3330G e 3370G, com $a_{\text{hip}} = 40 \pm 1\text{G}$, atribuído ao •OH. Nesta faixa de temperatura apenas decai o •OH.

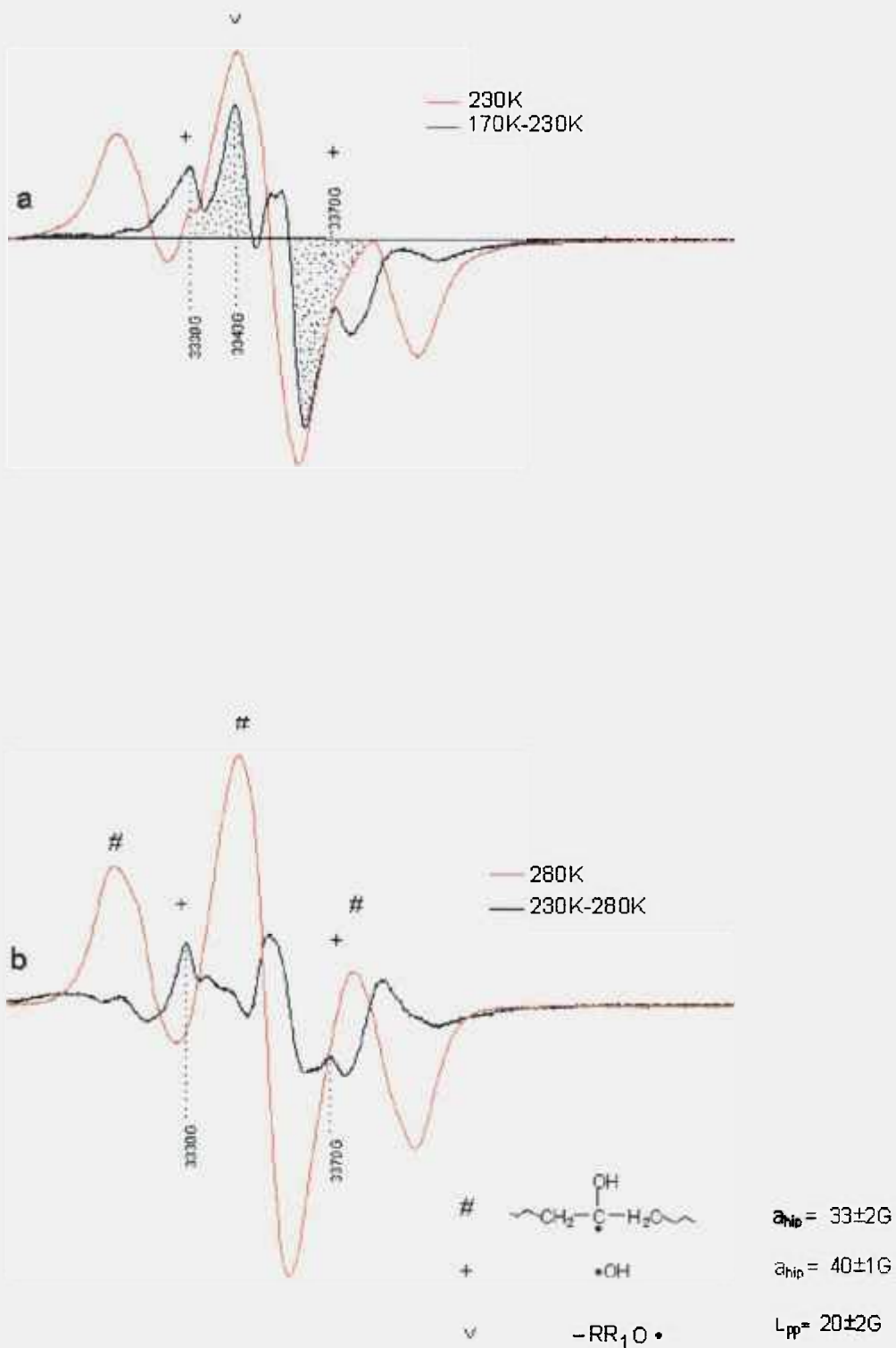


Figura 16 – Espectros subtração do PVAL (20kGy, 77K, vácuo).
 a) 170K – 230K b) 230K – 280K.

Na Figura 17, que apresenta os espectros RPE da subtração entre as quatro faixas de temperatura estudadas, como também os espectros RPE a 77K e a 280K, observa-se quando as espécies radiolíticas decaem preferencialmente, como também quando elas se formam como consequência da presença de energia térmica. A Tabela IX apresenta quais as espécies formadas como consequência da irradiação do PVAL no vácuo e o que ocorre com cada uma delas nas diferentes faixas de temperatura, como também os respectivos parâmetros espectrais.

Durante a radiólise do PVAL a 77K, no vácuo, formam-se cinco espécies que decaem e desaparecem até 280K, exceto o macrorradical $RR_1OHC\bullet$. Os dois macrorradicais, $RR_1OHC\bullet$ e $RR_1HC\bullet$ são formados como consequência da cisão da ligação C-H, quer seja pela interação direta ou indireta da radiação, quer seja pela abstração do átomo de hidrogênio por um outro $\bullet H$. O macrorradical $RR_1HC\bullet$ decai preferencialmente entre 77K e 125K (Figura 17) e o macrorradical $RR_1OHC\bullet$ é a única espécie que permanece estável porque foi observada após 30 dias do término da irradiação à temperatura ambiente.

O $RR_1OHC\bullet$ também pode sofrer um rearranjo radicalar entre 125K e 170K, dando origem a um outro macrorradical, $RR_1HCO\bullet$. O decaimento térmico dele é observado claramente entre 125K e 170K (Figura 17), mas entre 170K e 230K, se o $RR_1CHO\bullet$ decai, não é possível observar, porque há um singlete na mesma posição mas com L_{pp} maior em 3G (Tabela IX), que é associado a um macrorradical do tipo $RO\bullet$, formado durante a radiólise. Esses dois macrorradicais decaem totalmente entre

170K e 230K porque no espectro subtração (230K-280K) (Figura 17) não são observados.

As outras duas espécies mais leves formadas durante a irradiação do PVAL, no vácuo, a 77K, são o e_{arm}^- e $\bullet OH$. O decaimento do e_{arm}^- foi observado entre 77K e 125K, embora possa ter decaído entre 125K e 170K, porque se forma o $RR_1HCO\bullet$, que também produz um singlete na mesma posição, de forma que no espectro subtração (125K-170K) (Figura 17) aparece o singlete da espécie predominante. O rearranjo de $RR_1HOC\bullet$ em $RR_1HCO\bullet$ é mais intenso do que o decaimento do e_{arm}^- .

O $\bullet OH$ formado durante a radiólise do PVAL, no vácuo, a 77K é estável até 125K, porque a partir de 170K decai e desaparece em 280K.

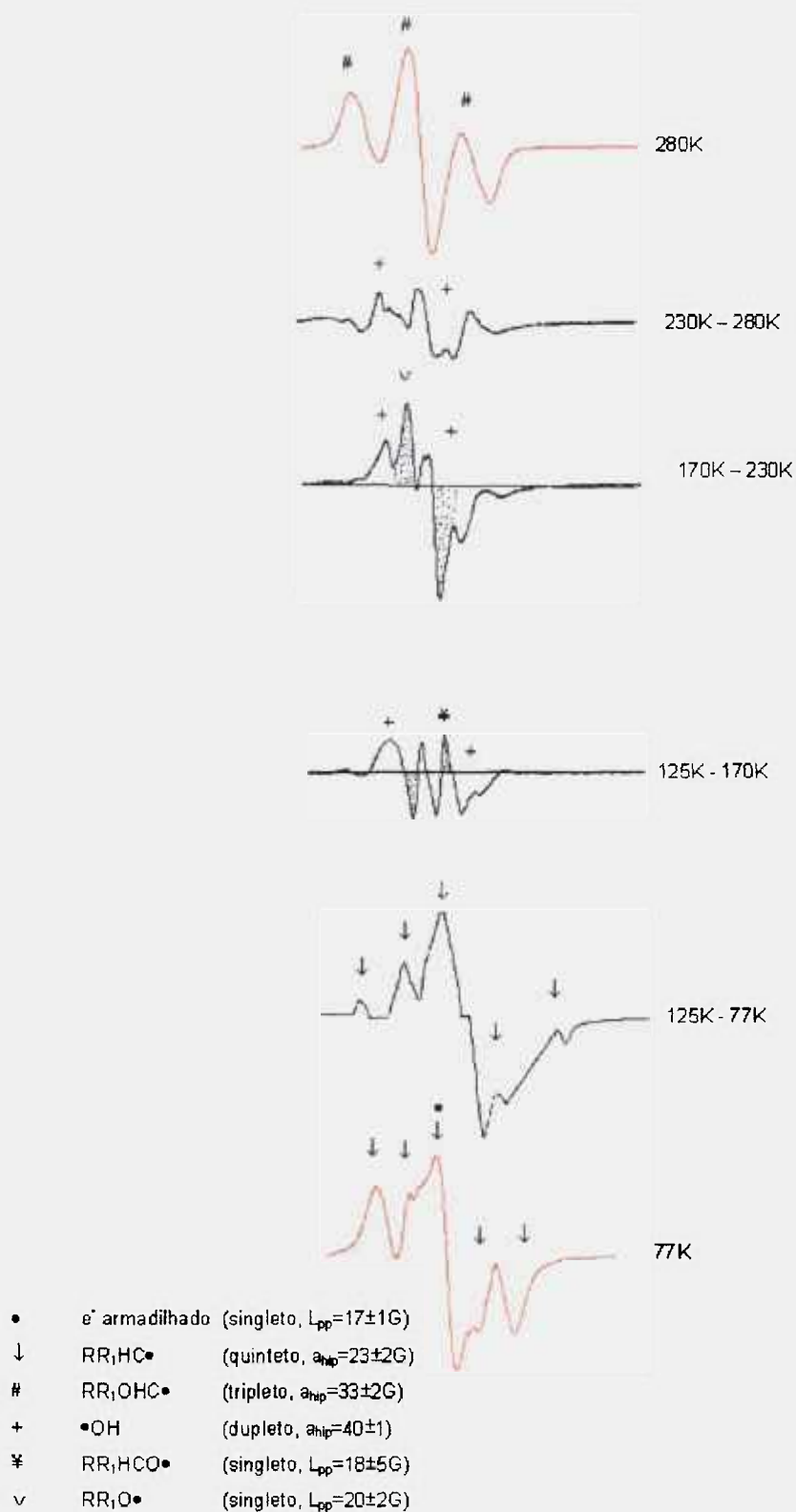


Figura 17 – Decaimento térmico das espécies radiolíticas formadas no PVAL (20kGy, 77K, vácuo) e estudadas pelos espectros subtração, de 77K a 280K.

Tabela IX - Decaimento térmico e parâmetros espectrais das espécies radiolíticas formadas na irradiação do PVAL (20kGy, 77K, vácuo).

FAIXA DE TEMPERATURA	PARÂMETROS ESPECTRAIS	ESPÉCIE ^{a, b}	O QUE OCORRE	COMENTÁRIOS
77K-125K	• quinteto; $a_{\text{hip}} = 23 \pm 2\text{G}$	RR ₁ HC•	DECAI	• macrorradical • decai preferencialmente
	• singleto; posição central; $L_{\text{pp}} = 17 \pm 1\text{G}$	elétron armadilhado	DECAI	• decai totalmente
125K -170K	• quinteto; $a_{\text{hip}} = 23 \pm 2\text{G}$; desaparecem os picos 2 e 4 (largos) e o pico 3	RR ₁ HC•	DECAI	• macrorradical • decai
	• duplete; $a_{\text{hip}} = 40 \pm 1\text{G}$	HO•	DECAI	• cisão da ligação HC-OH
	• singleto; posição central; $L_{\text{pp}} = 17 \pm 1\text{G}$	RR ₁ HCO•	SURGE	• rearranjo do macrorradical RR ₁ OHC•
170K-230K	• duplete; $a_{\text{hip}} = 40 \pm 1\text{G}$	HO•	DECAI	• decai preferencialmente
	• singleto; posição central; $L_{\text{pp}} = 20 \pm 2\text{G}$	RR ₁ O•	DECAI	• macrorradical formado na irradiação • decai preferencialmente
230K-280K	• duplete; $a_{\text{hip}} = 40 \pm 1\text{G}$	HO•	DECAI	• decai

^aNão se observa o H•;

^bRR₁OHC• (triplete, $a_{\text{hip}} = 33 \pm 2\text{G}$) foi observado em todas as faixas de temperatura estudada e na temperatura ambiente.

Vinte e cinco espectros RPE da amostra do PVAL irradiado no ar, com 20kGy, foram obtidos no intervalo de temperatura de 77K a 280K, mas também apenas cinco espectros RPE (77K, 120K, 170K, 230K e 280K) são apresentados neste trabalho, porque permitiram observar modificações significativas.

A Figura 18 mostra a sobreposição do espectro RPE obtido a 77K, com o espectro RPE a 280K, no ar. Apenas duas espécies radiolíticas predominam no espectro, as quais também foram observadas no vácuo, que são o $RR_1OHC\bullet$ (triplete, $a_{hip} = 33 \pm 2G$) e o $\bullet OH$ (duplete, $a_{hip} = 40 \pm 1G$). Também não se observa o $H\bullet$ (duplete, $a_{hip} = 508G$) no ar, em 3200G e nem em 3708G (Figura 18A).

A sobreposição dos espectros RPE do PVAL irradiado a 77K com 20kGy, no vácuo e no ar (Figura 19a), permite observar que as principais espécies radiolíticas formadas são as mesmas. Os espectros são constituídos dos mesmos cinco picos principais, nas mesmas posições de campo que no vácuo, exceto o pico 4 que se deslocou de 3367G para 3361G, devido à sua grande intensidade no ar (3309G, 3327G, 3345G, 3361G, 3380G). Entretanto as alturas relativas entre esses picos são diferentes, indicando que a presença de ar interfere, de alguma forma, na radiólise do PVAL a 77K, como já era esperado. Os picos 3 e 4, em 3327G e 3361G, correspondentes ao $\bullet OH$ são maiores no ar, relativamente ao pico 1. Por outro lado, o pico 3 tem a sua altura relativa diminuída no ar. Nessa região central do espectro, $3350 \pm 10G$, surgem espécies paramagnéticas, onde o elétron desemparelhado não sofre a influência magnética de nenhum outro átomo. A essas espécies corresponde um

singleto, com seus L_{pp} variáveis conforme é a sua interação com a matriz onde são formadas e, serão representadas de forma genérica como $E_{par\bullet}$ (singleto).

A subtração dos espectros a 77K no ar e no vácuo (Figura 19b), mostra que na radiólise do PVAL no ar, se forma mais $\bullet OH$ (duplete, $a_{hip} = 40 \pm 1G$) que no vácuo, mas no vácuo se formam mais espécies do tipo $E_{par\bullet}$ (singleto), que podem ser o e_{arm}^- , o $RO\bullet$ e o $ROO\bullet$.

Uma hipótese para o fato de se observar $\bullet OH$ em intensidade relativa maior no ar é que a formação de $\bullet OH$ pode ocorrer por mecanismos de oxidação, onde um radical peroxil ($RO_2\bullet$) se forma como consequência da reação entre um radical alquil ($R\bullet$) e o O_2 (Equação 12). Esse radical peroxil abstrai um $H\bullet$ de uma macromolécula (Equação 13) e a peroxila formada (RO_2H) se decompõe em radical hidroxil ($\bullet OH$) e um radical alcóxil ($RO\bullet$) (Equação 14). Como no vácuo o $RR_1HC\bullet$ (quinteto, $a_{hip} = 23 \pm 2G$) decai preferencialmente entre 77K e 125K (Figura 13) e o macrorradical $RR_1OHC\bullet$ (triplete, $a_{hip} = 33 \pm 2G$) é observado em 280K (Figura 10), pode-se supor que o $RR_1HC\bullet$, como é mais reativo, reage com o O_2 produzindo $\bullet OH$.

Os $E_{par\bullet}$ (singleto) são observados em maior intensidade relativa no vácuo do que no ar. Esse singleto central, com $L_{pp} = 17,7G$ pode ser associado ao e_{arm}^- (singleto, $L_{pp} = 17 \pm 1G$) ou ao $RO\bullet$ (singleto, $L_{pp} = 18 \pm 5G$).

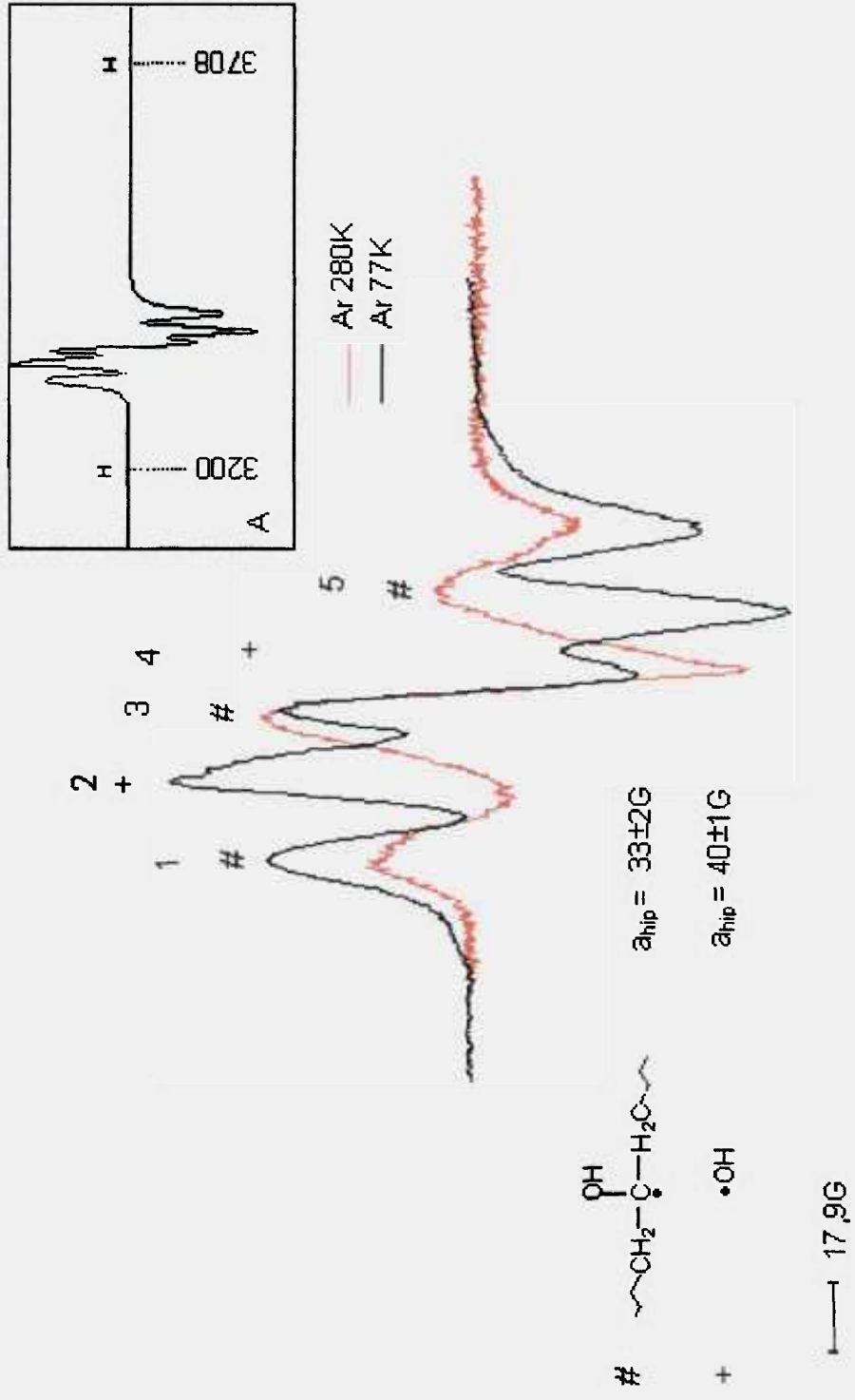


Figura 18 – Sobreposição dos espectros do PVAL irradiado (20kGy, 77K, no ar) e obtidos a 77K e a 280K

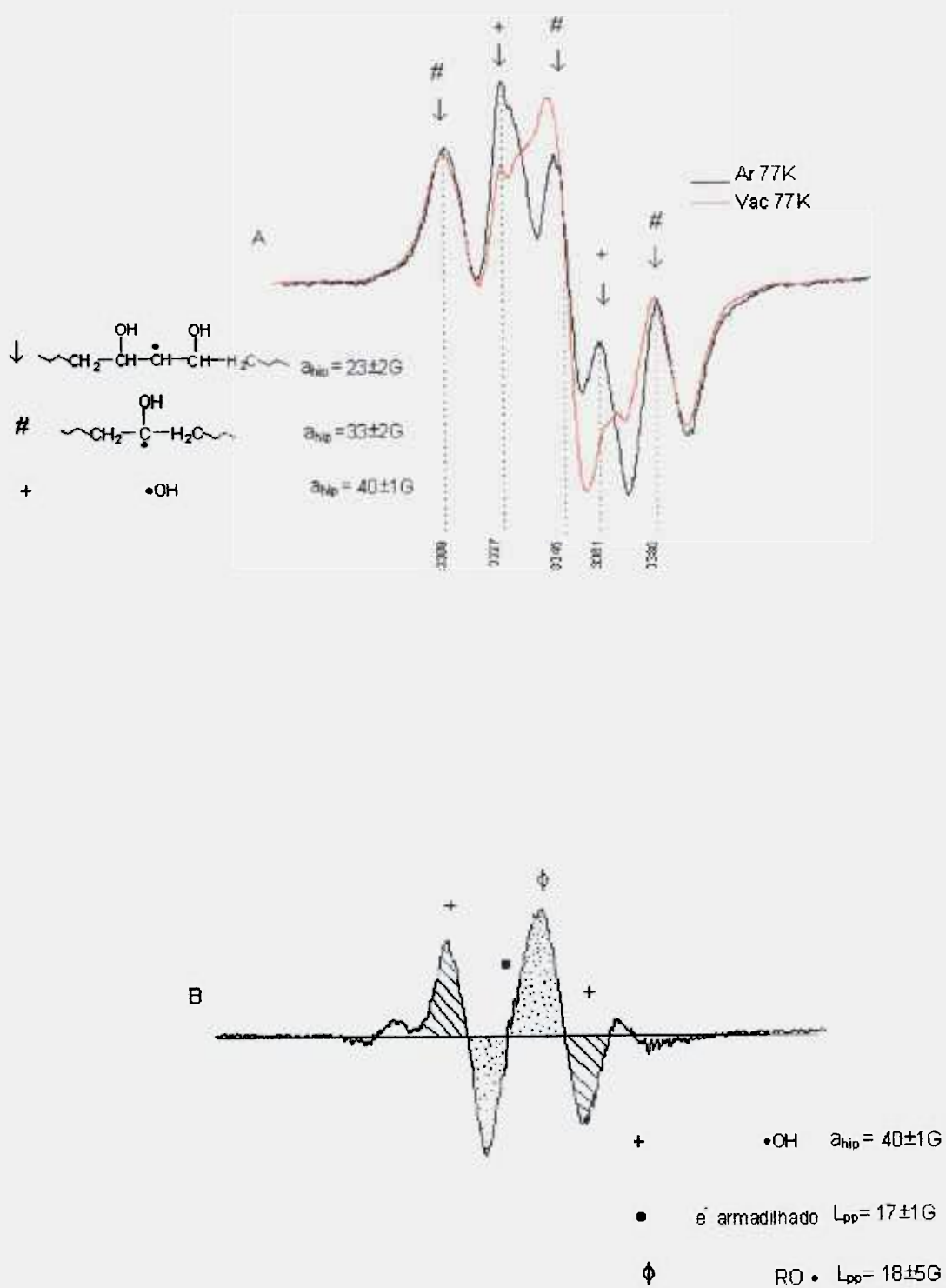


Figura 19 – Comparação dos espectros RPE do PVAL irradiado (20kGy, a 77K) no ar e no vácuo: A) sobreposição; B) subtração ar-vácuo.

Na presença de ar, essas espécies podem reagir com o O_2 e participar do mecanismo de oxidação diminuindo a intensidade do singleto central.

Um fato interessante é que no espectro subtração (ar-vácuo) a 77K (Figura 19b) não se observa o $RR_1HC\bullet$ (quinteto, $a_{hip} = 23 \pm 2G$). Isto indica que o ar não interfere na sua formação e nem reage com essa espécie a 77K, Equações 12, 13 e 14 (Capítulo 2).

O ar interfere na radiólise do PVAL reagindo com os macrorradicais $R\bullet$, formando outros radicais ($RO\bullet$, $ROO\bullet$). Utilizando-se a técnica de subtração de espectros pode-se estudar se o ar interfere ou não no decaimento térmico dos radicais. A Figura 20 mostra os espectros RPE a 77K e a 280K, como os espectros subtração (77K-125K), subtração (125K-170K), subtração (170K-230K) e subtração (230K-280K).

Quando se fornece energia ao PVAL irradiado, aquecendo a amostra a 125K, observa-se o aparecimento do $\bullet OH$ (duplete, $a_{hip} = 40 \pm 1G$) e $RO\bullet / ROO\bullet$ (singleto central, $L_{pp} = 18 \pm 5G$) como consequência das reações de oxidação do polímero (Equações 14 e 15). Também pode-se observar que surge o $RR_1HC\bullet$ (quinteto, $a_{hip} = 23 \pm 2G$) devido aos picos largos em $\approx 3322G$ e em $\approx 3375G$, que são, respectivamente, o segundo e o quarto pico do quinteto. O pico central do quinteto, em $\approx 3348G$ não é visto claramente, devido à sobreposição dos singletos correspondentes às espécies $RO\bullet$, $ROO\bullet$. O primeiro e o quinto pico do quinteto são de baixa intensidades e não são observados. A formação do $RR_1HC\bullet$ (quinteto,

$a_{\text{hip}} = 23 \pm 2, \text{G}$) é também consequência da oxidação polimérica (Equações 12 e 14).

Na região central do espectro, em 3348G, há um pico com $L_{\text{pp}} = 7 \pm 2 \text{G}$ que pode ser associado ao desaparecimento do e^-_{arm} (singlete, $L_{\text{pp}} = 17 \pm 1 \text{G}$). No vácuo o e^-_{arm} (singlete, $L_{\text{pp}} = 17 \pm 1 \text{G}$) também desaparece nessa faixa de temperatura. Nessa região há sobreposições do terceiro pico do $\text{RR}_1\text{HC}\bullet$ (quinteto, $a_{\text{hip}} = 23 \pm 2 \text{G}$), que surge, e de singletos com diferentes L_{pp} , como os associados ao $\text{RO}\bullet$ e ao $\text{ROO}\bullet$, que são produtos da oxidação macromolecular, de forma que o singlete do e^-_{arm} (singlete, $L_{\text{pp}} = 17 \pm 1 \text{G}$) pode não estar claramente definido.

Nessa faixa de temperatura as reações de oxidação continuam e são responsáveis pelo aparecimento dos radicais macromoleculares, $\text{RO}\bullet$, $\bullet\text{ROO}\bullet$ e $\text{RR}_1\text{HC}\bullet$, como também o $\bullet\text{OH}$.

O espectro subtração (125K-170K) mostra que o $\bullet\text{OH}$ (duplete, $a_{\text{hip}} = 40 \pm 1 \text{G}$) apresenta o maior decaimento nesta faixa de temperatura e um singlete ($L_{\text{pp}} = 18 \pm 5 \text{G}$) surge como consequência do rearranjo do radical $\text{RR}_1\text{OHC}\bullet \rightarrow \text{RR}_1\text{HCO}\bullet$ e/ou como consequência da oxidação macromolecular ($\text{RO}\bullet$, $\text{ROO}\bullet$). Na região central há um singlete ($L_{\text{pp}} = 7 \pm 2 \text{G}$), em 3348G, de baixa intensidade, indicando o desaparecimento do $\text{RR}_1\text{HC}\bullet$ (quinteto, $a_{\text{hip}} = 23 \pm 2 \text{G}$), porque também são observados alargamentos dos picos do duplete do $\bullet\text{OH}$, que coincidem com o segundo e o quarto pico do quinteto do $\text{RR}_1\text{HC}\bullet$.

Na faixa de temperatura de 170K-230K, as espécies $\bullet\text{OH}$ (duplete, $a_{\text{hip}} = 40 \pm 1\text{G}$) e $\text{RR}_1\text{HCO}\bullet$ (singleto, $L_{\text{pp}} = 18 \pm 5\text{G}$) decaem, porém se observa novamente um pico central, de baixa intensidade, com $L_{\text{pp}} = 7 \pm 2\text{G}$, que pode ser atribuído a um radical $E_{\text{par}}\bullet$ ($\text{RO}\bullet$, $\text{ROO}\bullet$) provavelmente formado como consequência de reações de oxidação.

Acima de 230K observa-se o decaimento insignificante do $\bullet\text{OH}$ e a pequena formação de um radical tipo $E_{\text{par}}\bullet$, como consequência da oxidação polimérica. Em 280K (Figura 20) observa-se apenas o radical $\text{RR}_1\text{OHC}\bullet$ (triplete, $a_{\text{hip}} = 33 \pm 2\text{G}$), que permanece estável na matriz polimérica.

Após a radiólise do PVAL a 77K, o aquecimento da amostra produz reações de oxidação macromolecular com formação predominante do $\bullet\text{OH}$ e do $\text{RR}_1\text{HCO}\bullet$, que é mais acentuado entre 77K e 170K. O $\bullet\text{OH}$ decai entre 125K e 280K sendo predominante entre 125K e 170K. O $\text{RR}_1\text{HCO}\bullet$ decai totalmente entre 170K e 230K. É interessante notar que acima de 170K continuam a ocorrer reações de oxidação, mas em menor grau, formando espécies $E_{\text{par}}\bullet$ (singleto, $L_{\text{pp}} = 7 \pm 2\text{G}$), que interagem pouco com a matriz polimérica porque o L_{pp} é a metade do L_{pp} do $\text{RR}_1\text{HCO}\bullet$.

O ar continua promovendo reações de oxidação mesmo após ter cessado a irradiação, mas é necessário fornecer energia, que no caso foi a térmica.

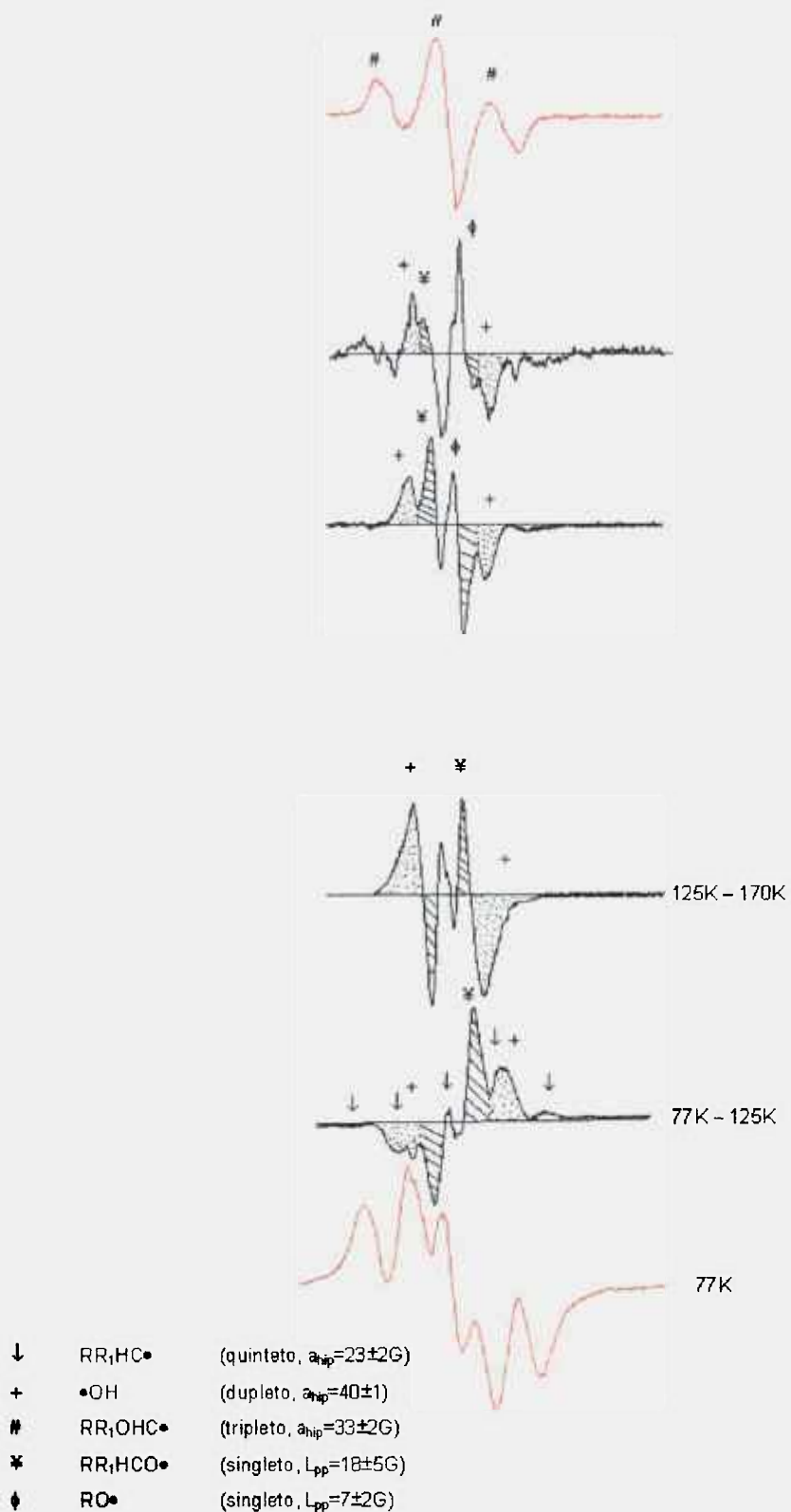


Figura 20 - Decaimento térmico das espécies radiolíticas formadas no PVAL (20kGy, 77K, ar) e estudadas pelos espectros subtração de 77K a 280K.

A Figura 21 mostra como se determina a relação h_{PC}/h_{PL} . O principal objetivo de analisar essa relação é avaliar a formação e o decaimento de outras espécies além do $RR_1OHC\bullet$, como por exemplo as oxidadas, em função da energia térmica fornecida após o término da irradiação, porque o PC corresponde ao pico 2 do $RR_1OHC\bullet$ (triplete, $a_{hip} = 33 \pm 2G$) e o PL ao pico 1, portanto é esperado que $h_{PC}/h_{PL} = 2$ se só estiver presente o $RR_1OHC\bullet$. Valores diferentes de 2 para a relação h_{PC}/h_{PL} podem mostrar a presença ou o desaparecimento de outras espécies.

A altura do PL, que é o pico 1 do $RR_1HCO\bullet$ (triplete, $a_{hip} = 33 \pm 2G$, posição = 3309G) (Figura 22) não sofre influência significativa, em função do aumento da temperatura. Entretanto a altura e a posição ($3343 \pm 5G$, $L_{pp} = 18 \pm 5G$) do PC sofrem mudanças com o aumento da temperatura, porque na região central do espectro surgem e desaparecem picos de radicais orgânicos ($RR_1HC\bullet$, $RR_1HCO\bullet$), radicais orgânicos oxidados ($RO\bullet$, $ROO\bullet$), principalmente no ar, e do e_{arm}^- . A altura do PC corresponde ao somatório das alturas de todos os picos que surgem ou desaparecem na região central de $3343 \pm 5G$.

A Tabela X apresenta quais as espécies formadas como consequência da irradiação do PVAL no ar e o que ocorre com cada uma delas nas diferentes faixas de temperatura, como também os respectivos parâmetros espectrais.

A Figura 22, obtida da Tabela XI, apresenta a variação, em função da temperatura, da relação de alturas PC/PL dos espectros do PVAL irradiado a 77K no ar e no vácuo, na faixa de temperatura compreendida entre 77K e 280K.

Tabela XI – Altura dos picos, central (PC^a) e lateral (PL^b), e suas relações no ar e vácuo em várias temperaturas.

Temperatura (K)	Ar			Vácuo		
	h_{PC} (cm)	$h_{PL}/2$ (cm)	h_{PC}/h_{PL}	h_{PC} (cm)	$h_{PL}/2$ (cm)	h_{PC}/h_{PL}
77	7,3	3,60	1,0	13,4	4,18	1,6
125	13,4	2,50	2,7	13,4	2,40	2,8
130	13,4	2,30	2,9	13,4	2,30	2,9
132	13,4	2,22	3,0	---	---	---
135	13,4	2,08	3,2	---	---	---
140	13,4	1,92	3,5	13,4	2,18	3,1
150	13,4	1,80	3,7	13,4	2,10	3,2
160	13,4	1,70	3,9	13,4	2,10	3,2
165	---	---	---	13,4	2,10	3,2
170	13,4	1,38	4,0	13,4	2,00	3,4
180	13,4	1,80	3,7	13,4	2,00	3,4
190	13,4	2,10	3,2	13,4	2,12	3,2
200	---	---	---	13,4	2,30	2,9
210	13,4	2,62	2,6	13,4	2,70	2,5
220	---	---	---	13,4	2,90	2,3
230	13,4	3,40	2,0	13,4	3,35	2,0
240	13,4	3,80	1,8	13,4	3,68	1,8
260	13,4	3,70	1,8	13,4	3,80	1,8
280	13,4	3,50	1,9	13,4	3,60	1,9

^aPico 1 do RR₁OHC• (triplete, $a_{hip} = 23 \pm 2G$)

^bPico central ($L_{pp} = 18 \pm 1G$, posição $3343 \pm 5G$).

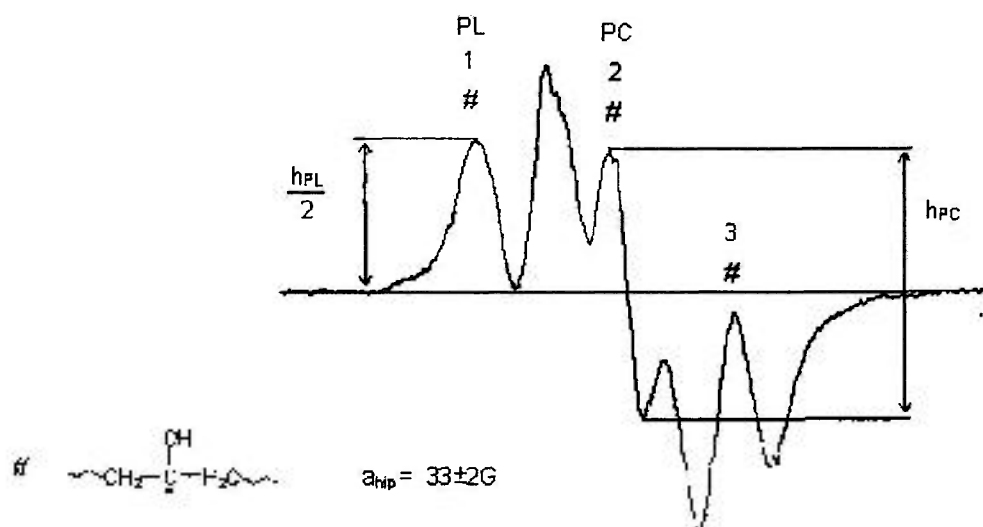


Figura 21 - Determinação da relação das alturas dos picos do $RR_1OHC\bullet$ (h_{PC}/h_{PL}) no espectro RPE.

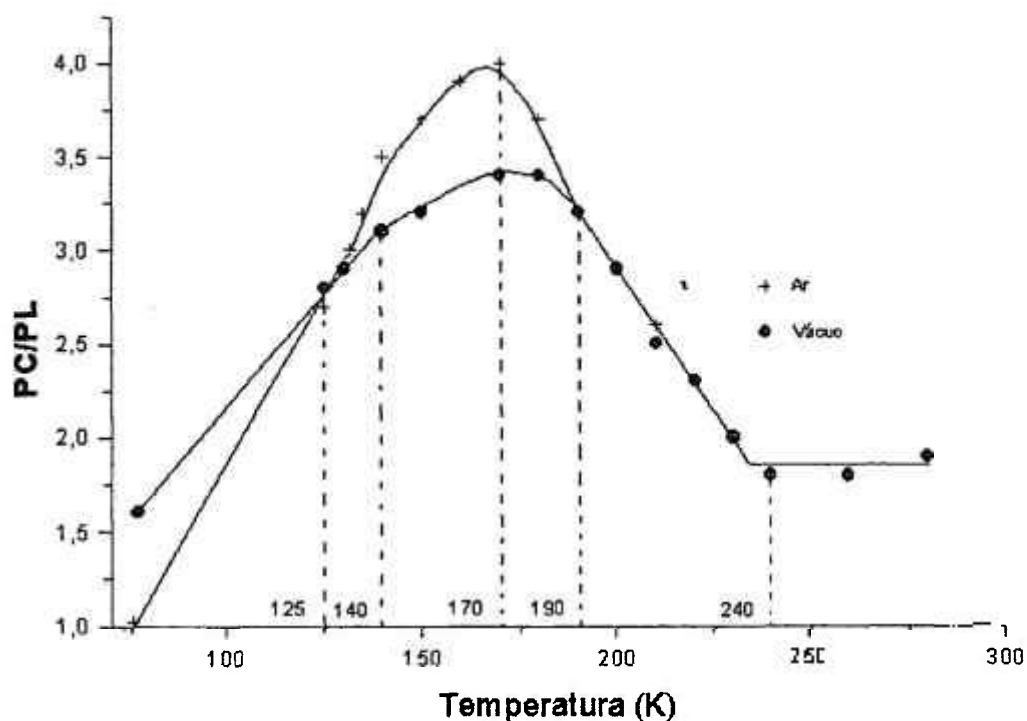


Figura 22 - Efeito da variação da temperatura na relação de alturas (h_{PC}/h_{PL}) dos espectros RPE do PVAL irradiado no vácuo e no ar (20kGy, 77K).

A variação da relação h_{PC}/h_{PL} pode ser dividida em quatro faixas de temperatura: 77K a 125K, 125K a 190K, 190K a 240K e 240K a 280K. Na primeira faixa de temperatura se observa que a relação h_{PC}/h_{PL} aumenta tanto no vácuo como no ar. No vácuo, o decaimento mais acentuado do $RR_1OHC\bullet$ (triplete, $a_{hip}= 33\pm 2G$) do que do $RR_1HC\bullet$ (quinteto, $a_{hip}= 23\pm 2G$) e do e^-_{arm} (singleto, $L_{pp}= 17\pm 1G$) juntos, produz o decréscimo do PL mais do que o do PC, aumentando a relação h_{PC}/h_{PL} de 1,6 para 2,8. No ar esta relação aumenta de 1,0 para 2,7 porque ocorre a formação dos radicais $ROO\bullet/RO\bullet$ (singleto, $L_{pp}= 18\pm 5G$), como consequência das reações de oxidação, que prevalecem sobre o decaimento do $RR_1OHC\bullet$ (triplete, $a_{hip}= 33\pm 2G$) e do e^-_{arm} (singleto, $L_{pp}= 17\pm 1G$).

Na faixa de temperatura entre 125K e 190K a relação continua aumentando até a temperatura de 170K. No vácuo o aumento da relação foi de 2,8 para 3,4 e no ar foi de 2,7 para 4,0 mostrando que continua prevalecendo o decaimento do $RR_1OHC\bullet$ (triplete, $a_{hip}= 33\pm 2G$), e uma das formas é através do rearranjo radicalar transformando-se em $RR_1HCO\bullet$ (singleto, $L_{pp}= 18\pm 5G$). A partir de 190K esta relação diminui, tanto no vácuo (de 3,4 para 3,2) como no ar (de 4,0 para 3,2), como consequência do decaimento de espécies que apresentam um pico predominante na região central do espectro, por exemplo, no vácuo o $RR_1O\bullet$ (singleto, $L_{pp}= 20\pm 2G$) e, no ar, o $RR_1HCO\bullet$ (singleto, $L_{pp}= 18\pm 5G$).

É interessante observar que, nessa faixa de temperatura, a relação h_{PC}/h_{PL} é maior no ar do que no vácuo, como consequência das reações de

oxidação que ocorrem após o término da irradiação, as quais são associadas a um singleto, porque o elétron desemparelhado do O não sofre a influência de nenhum campo magnético de átomos vizinhos porque o spin nuclear é zero.

Entre 190K e 240K é curioso notar que a relação h_{PC}/h_{PL} é a mesma tanto no ar como no vácuo e decresce de 3,2 para 1,8, indicando que as espécies produzidas como consequência das reações de oxidação promovidas pelo ar, decaem até 190K, embora, no ar, entre 170K e 230K surge uma espécie $ROO\bullet/RO\bullet$ (singleto, $L_{pp} = 7 \pm 2G$), que não afeta a altura do PC. No ar como no vácuo, a relação h_{PC}/h_{PL} permanece constante em 1,8, entre 240K e 280K, que é um valor muito próximo de 2, indicando a presença de um único radical, o $RR_1OHC\bullet$ (tripleto, $a_{hip} = 33 \pm 2G$).

A Figura 22 mostra que no vácuo o radical $RR_1OHC\bullet$ decai preferencialmente entre 77K e 140K. No ar as reações de oxidação predominam até 170K e, essas espécies decaem totalmente até 190K, de forma que a partir dessa temperatura as reações que ocorrem no ar e no vácuo são praticamente as mesmas.

4.5 – EFEITO DA RADIAÇÃO NA ESTRUTURA MOLECULAR DO PVAL

A espectroscopia FTIR é baseada no fenômeno de absorção de energia pelos grupos funcionais da molécula. A radiação infravermelha não

tem energia suficiente, 96kJ, para causar a quebra de ligações, C-C 370kJ/mol, mas quando absorvida faz com que os átomos e os grupos dos compostos orgânicos vibrem em torno das ligações covalentes que os unem. Essas vibrações são quantizadas [90].

A espectroscopia FTIR é largamente utilizada para caracterizar os polímeros, identificando insaturações, estereoisomeria, caracterizando a cadeia lateral, taticidade, determinando a orientação molecular em filmes poliméricos. Utilizando esta técnica com atenuação de feixe, onde não existe a dependência com a espessura do filme, pode-se determinar a taxa de enxertia na superfície polimérica [90,91], a qual foi utilizada neste trabalho para identificar as alterações ocorridas nos grupos funcionais do PVAL.

A Figura 23 apresenta os espectros de FTIR com atenuação de feixe, para o PVAL sem irradiar e irradiado com 200kGy no ar. As bandas de absorção características do PVAL, em aproximadamente 3300cm^{-1} , correspondem à deformação axial das ligações do grupo $-\text{OH}$, em 2940cm^{-1} correspondem à deformação axial das ligações do grupo $-\text{CH}$ e, em aproximadamente 1100cm^{-1} , correspondem à deformação axial das ligações C-C. Vale ressaltar que, em aproximadamente 1740cm^{-1} , aparecem as bandas de absorção relativa à deformação axial das ligações do grupo $-\text{C}=\text{O}$ e, em 1250cm^{-1} , relativa à deformação angular C-O. Ambas mostram a presença de grupos éster ligados à cadeia do polímero, porque o grau de hidrólise não é 100%.

As alterações nas bandas de absorção do polímero irradiado com relação ao polímero não irradiado, não foram observadas, mostrando desta forma que não ocorrem, em quantidades significativas, processos oxidativos ou outros, que modifiquem de forma expressiva os grupos funcionais do polímero.

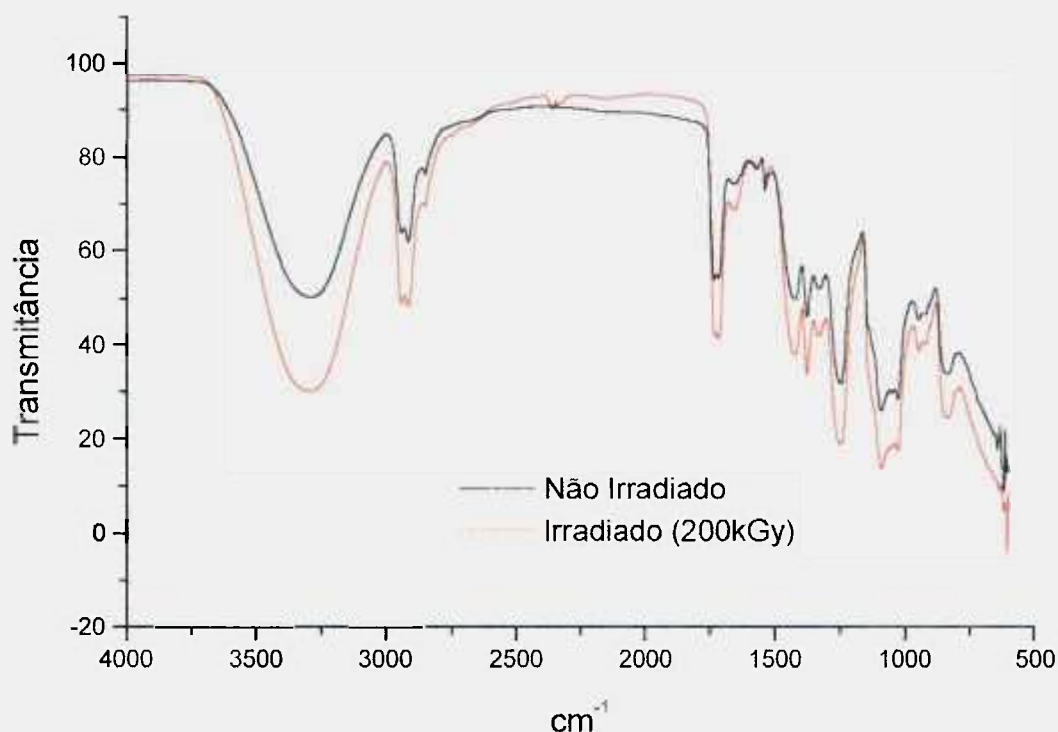


Figura 23 – Efeito da radiação na estrutura molecular do PVAL estudado por FTIR.

A técnica de RMN baseia-se no mesmo princípio da técnica de RPE, tendo apenas variações na frequência da microonda aplicada, GHz para RPE e MHz para RMN, e na intensidade do campo magnético [89,92].

Esta técnica permite obter informações a respeito da estrutura dos compostos. Com RMN ¹H tem-se informações a respeito dos prótons ou,

mais precisamente, do conjunto de prótons equivalentes, considerando, portanto, as suas vizinhanças químicas.

Nas Figuras 24 e 25 são apresentados os espectros de RMN ^1H do PVAL sem irradiar e irradiado com 200kGy.

Nota-se os picos característicos do PVAL, em 4,6ppm referente ao próton do grupo hidroxil, em 3,8ppm os prótons metilênicos e em 1,5ppm o pico do próton ligado ao carbono do grupo hidroxil.

O próton do grupo hidroxil aparece como um singleto e os do grupo metilênico também, embora este com largura maior. Isso é observado por não ocorrer acoplamento entre estes prótons, mesmo eles estando em átomos adjacentes. Os prótons ligados a átomos eletronegativos, como oxigênio, podem sofrer trocas químicas, que são facilitadas por impurezas, ácidas ou básicas, que podem estar presentes no PVAL. A troca química vai provocar o desacoplamento do spin, fazendo com que estes prótons apresentem singletos no espectro RMN ^1H [34].

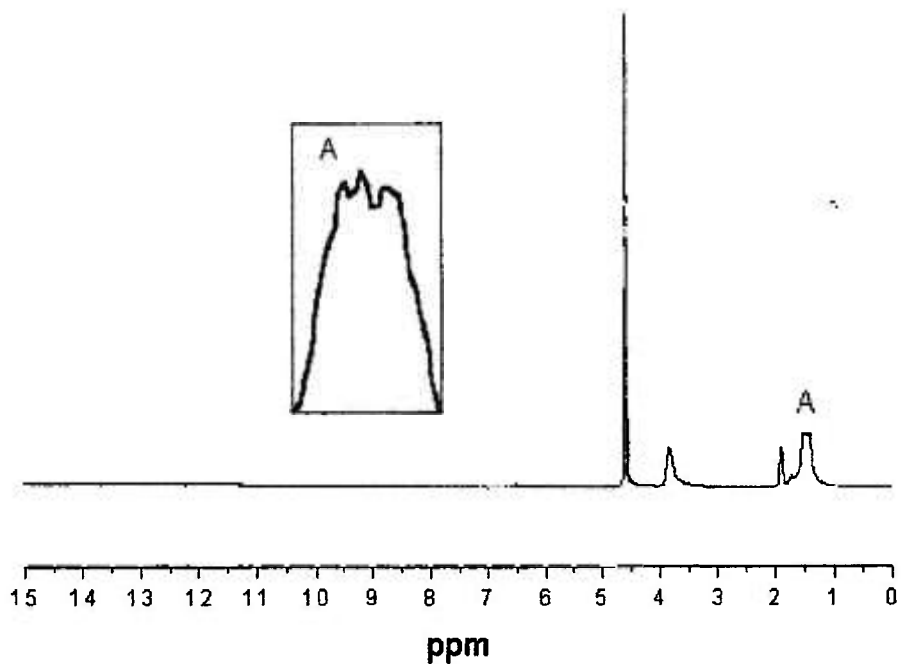


Figura 24 – Espectro de RMN ^1H do PVAL sem irradiar

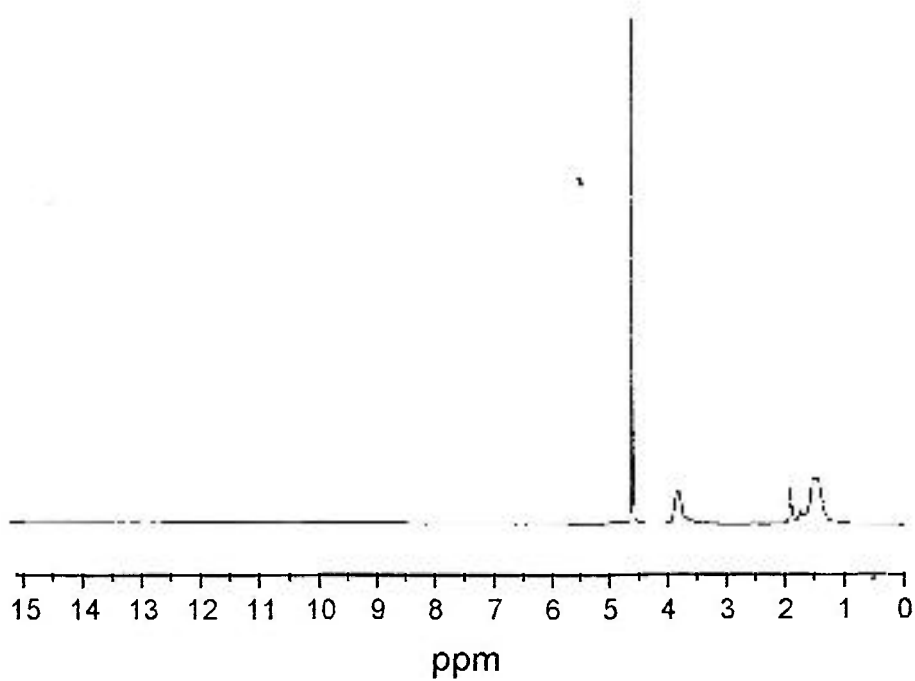


Figura 25 – Espectro de RMN ^1H do PVAL irradiado com 200kGy.

O tripleto em 1,5ppm (Figura 25A) é característico de metilas que estão ligadas a grupos que não possuem prótons, já o singlete que aparece em 1,9ppm é característico da metila presente no grupo acila, levando a concluir que o etanoato de metila é o éster em questão.

Observa-se, também, nos espectros de RMN ^1H , que não ocorrem alterações expressivas devido à interação da radiação com o PVAL.

A irradiação do PVAL não provocou alterações significativas em sua estrutura química, mas promoveu a reticulação.

Como não ocorreu a formação de novos grupos funcionais ou mesmo alterações significativas nos já existentes, observa-se que após a irradiação o PVAL não sofre alterações que alterem a sua biocompatibilidade e como observou-se também que o PVAL reticula quando exposto aos raios γ , foram então realizados ensaios para estudar a formação do hidrogel.

4.6 – A FORMAÇÃO DO HIDROGEL E A LIBERAÇÃO DE DHPG

O processo de absorção e adsorção de água pelos materiais poliméricos é um fator importante na correlação entre biocompatibilidade e as propriedades de superfície.

Quando um polímero é colocado em meio aquoso as interações de sua estrutura química com a água, tais como ligações de hidrogênio

favorecem o intumescimento. Durante o processo de difusão das moléculas de água na estrutura polimérica, as suas cadeias tornam-se mais estendidas, provocando, desta forma, uma expansão física e um ordenamento da estrutura polimérica. Isto proporciona um aumento da entropia, levando então ao aparecimento de uma força no sentido oposto ao da força osmótica das moléculas de água em penetrarem no hidrogel. Assim a igualdade entre a força osmótica, que conduz as moléculas de água para o interior do polímero, e a força oposta exercida pelas cadeias poliméricas, para resistirem ao processo de expansão, determina o momento em que se atinge o equilíbrio de intumescimento [93].

Os fatores mais importantes para o intumescimento dos hidrogéis, em meio aquoso, são: a alta flexibilidade das cadeias moleculares, a baixa densidade de reticulação, as fortes interações entre o polímero e a água e o elevado potencial osmótico [94].

O conteúdo de água ($H\%$) no hidrogel em equilíbrio é determinado por:

$$H\% = [(H_m - H_{m^*})/H_m] \times 100 \quad (43)$$

onde H_m é a massa do hidrogel no estado intumescido e H_{m^*} é a massa do PVAL reticulado e seco.

A fração mássica da água contida em um hidrogel (W_f) é determinada por:

$$W_f = (H_m - H_m^*) / H_m \quad (44)$$

O DS é calculado por:

$$DS = H_m / H_m^* \quad (45)$$

Os valores obtidos das Equações 43, 44 e 45 são apresentados na Tabela XII.

Tabela XII – Parâmetros de absorção de água do hidrogel de PVAL

Dose (kGy)	Massa inicial(g)		H _m (g)		H _m [*] (g)		W _f	H _%	DS	Xgel	Xsol
	Média	Desvio	Média	Desvio	Média	Desvio					
70	0,025	0,008	0,053	0,002	0,022	0,001	0,5849	58,49	2,43	0,86	0,14
80	0,049	0,008	0,096	0,002	0,042	0	0,5625	56,25	2,29	0,83	0,17
90	0,069	0,003	0,138	0,001	0,062	0,002	0,5507	55,07	2,22	0,89	0,11
100	0,024	0,004	0,046	0,003	0,021	0,001	0,5435	54,34	2,19	0,86	0,14

H_m=massa do hidrogel no estado intumescido, H_m^{*} é a massa do PVAL reticulado e seco W_f= fração mássica de água no hidrogel, H_%= porcentagem de água no hidrogel, DS = grau de intumescimento, Xgel = Fração gel, Xsol = Fração Sol

A Figura 26 obtida da Tabela XII, apresenta a variação do grau de intumescimento do PVAL em água para diversas doses de irradiação.

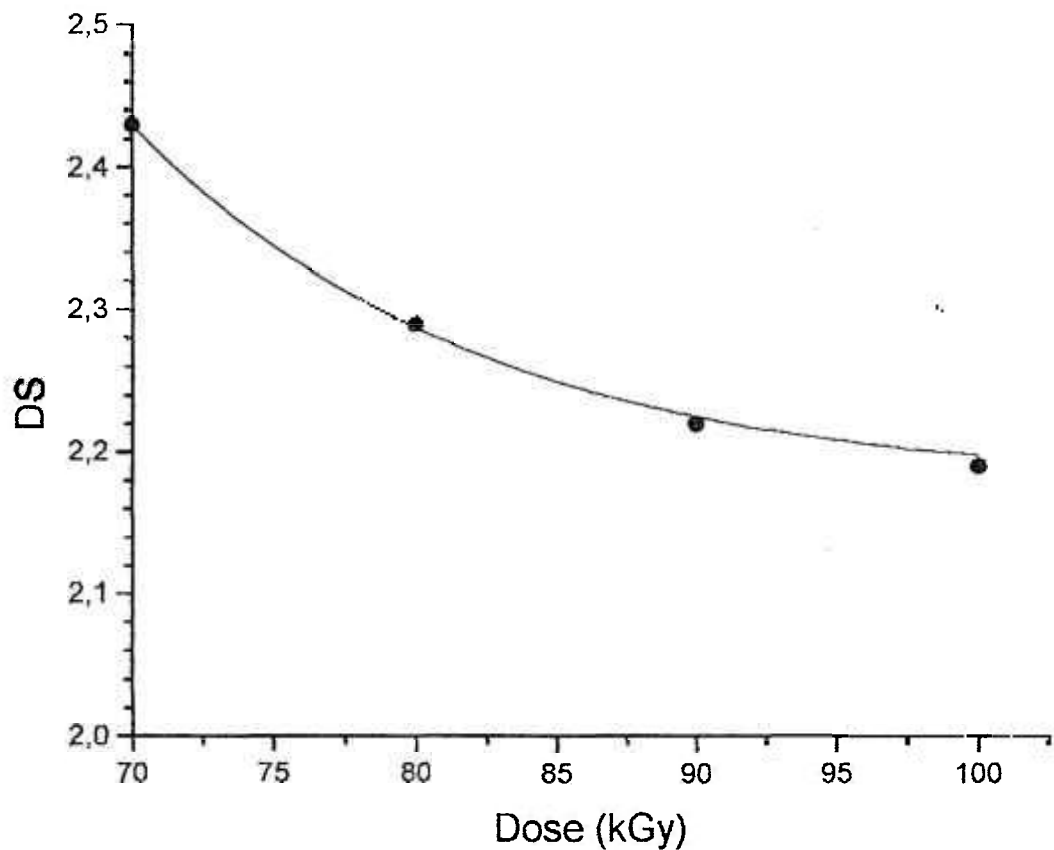


Figura 26 – Efeito da dose de irradiação no grau de intumescimento do PVAL.

O DS do PVAL decresce em todas as doses estudadas. Como o PVAL forma um hidrogel mesmo com o decréscimo no DS, o mesmo foi intumescido com DHPG.

Com o objetivo de verificar a cinética de liberação da droga pelo hidrogel, foram realizadas medidas de concentração de DHPG em uma solução fisiológica que passava em fluxo constante pelo hidrogel intumescido com DHPG.

A Figura 27, obtida da Tabela XIII, mostra a curva de liberação *in vitro* de DHPG no PVAL, em função do tempo.

Tabela XIII – Concentração de DHPG liberada do hidrogel de PVAL em função do tempo.

^a T	8	16	24	32	40	48	56	64	72	80	88	96
^b C	0,21	0,40	0,62	0,83	1,00	1,22	1,40	1,70	1,76	1,84	1,84	1,84

a= tempo de liberação, h b= concentração em mg/mL

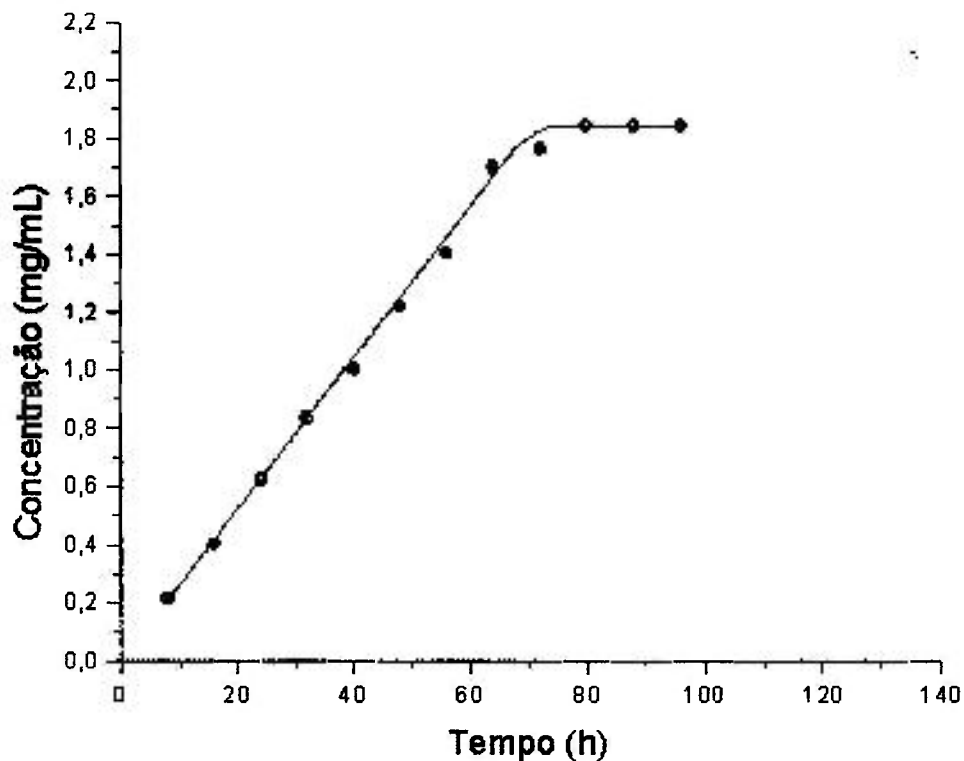


Figura 27 – Cinética de liberação do hidrogel de PVAL intumescido com DHPG.

Até 70h ocorre uma liberação constante e após esse tempo a concentração na solução permanece constante, indicando que não ocorre mais a liberação.

O conveniente é conseguir um sistema que conduza a uma liberação constante da droga ou seja, uma cinética de liberação de ordem zero (Figura 27). A cinética de liberação de ordem zero é a liberação de forma controlada e constante. Com relação a dose da droga necessária para o

tratamento e o tempo em que esta é liberada do hidrogel, serão necessários ajustes, principalmente no que se relaciona ao formato do implante e, também, a forma química da droga a qual, atualmente, é utilizada para aplicações intravenosas.

Observando-se a Figura 2 (Capítulo 2, item 2.5) percebe-se que para o início do tratamento ou a chamada dose de indução, é conveniente utilizar os métodos tradicionais de administração de drogas. No caso do DHPG utiliza-se a aplicação intravenosa, atingindo, assim, um nível plasmático adequado e, para a dose de manutenção, poderá ser utilizado o implante intra-ocular.

Vale ressaltar que o PVAL, segundo diversos pesquisadores [33,41], é biocompatível e já foi utilizado em implantes de PVAL reticulados quimicamente. Sendo que implantes desta natureza não funcionaram devido a liberação de resíduos químicos junto com o DHPG.

Para a utilização do implante reticulado por radiação será necessário adequar o tamanho e o formato do implante, para isso serão necessários ensaios *in vivo* para avaliar a liberação do DHPG. Após a definição do formato do implante é que é possível obter parâmetros matemáticos para o cálculo de F_x . Por outro lado, um parâmetro inicial de extrema importância, a cinética de liberação de ordem zero, já foi alcançado.

CAPÍTULO 5

CONCLUSÕES

O estudo desenvolvido neste trabalho, visando a obtenção do sistema de liberação controlada de drogas com PVAL reticulado com raios γ , mostrou as seguintes conclusões:

- No PVAL ocorre preferencialmente a reticulação intermolecular, sendo que em todas as doses estudadas não se observou a predominância da cisão.
- A reticulação do PVAL não altera significativamente o seu grau de cristalinidade.
- No PVAL irradiado no vácuo a 77K se observa a formação de três radicais ($RR_1OHC\bullet$, $RR_1HC\bullet$, $\bullet OH$) e o e^-_{arm} fisicamente.
- Os radicais $RR_1OHC\bullet$ e $RR_1HC\bullet$ se formam tanto pela ação direta como indireta da radiação com o polímero, como consequência da cisão da ligação C-H e/ou da abstração do H \bullet .

- A formação do radical $\bullet\text{OH}$ é consequência da cisão da ligação C-OH tanto no vácuo como no ar.
- O radical $\text{RR}_1\text{OHC}\bullet$ sofre um rearranjo radicalar em temperaturas entre 125K e 170K e dá origem ao radical $\text{RR}_1\text{HCO}\bullet$.
- RR_1OHC é a única espécie que permanece estável e é observada até 30 dias após o término da irradiação, na temperatura ambiente.
- O radical $\text{H}\bullet$ reage rapidamente, porque não é observado a 77K embora se forme.
- No ar $\text{RR}_1\text{HC}\bullet$ reage com O_2 produzindo $\bullet\text{OH}$.
- O ar não interfere na formação de $\text{RR}_1\text{HC}\bullet$ e nem reage com essa espécie a 77K, mostrando que a sua formação é consequência da interação direta da radiação com o PVAL.
- O PVAL, quando irradiado na presença de ar, sofre oxidação dando origem aos radicais do tipo $\text{RO}\bullet$ e $\text{ROO}\bullet$.
- A reticulação ocorre preferencialmente entre os radicais $\text{RR}_1\text{HC}\bullet$ e entre os radicais $\text{RR}_1\text{CH}_2\text{HC}\bullet$.
- Não se observou alterações na estrutura molecular e nem nos grupos funcionais do PVAL até a dose de 200kGy.
- Ocorre a formação do hidrogel no PVAL em doses superiores a 70kGy.

- O DHPG é incorporado pelo hidrogel e a sua liberação ocorre com uma cinética de ordem zero.

Com esses resultados foi obtido um sistema de liberação controlada de drogas a partir do hidrogel do PVAL (dose = 80kGy). A liberação do DHPG, ocorreu com cinética de ordem zero, adequada para um implante intra-ocular.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] ITOI, M., AKIYAMA, T., KOMATSU, S., AND NIWA, Y., Experimental study of elastic keratoprosthesis: A preliminary report, *J. Ophthalmol.*, v. 9, p. 146, 1965.
- [2] ROSIAK, J.M.; ULANSKI, P.; PAJEWSKI, L.A.; YOSHII, F.; MAKUUCHI, K. Radiation formation of hydrogels for biomedical purposes. Some remarks and comments. *Radiat. Phys. Chem.* v.46, n. 2 p. 161-168, 1995
- [3] REINHART, C.T., KORSMEYER, R.W., and PEPPAS, N.A., Macromolecular network structure and its effects on drug and protein diffusion. *J. Pharm. Technol. Prod.* V. 2 p. 9, 1981.
- [4] ROCHE; Cymevene, Monografia; 1998.
- [5] ANAND B.S.; YOFFE B.; YOUNG J.B.: Ganciclovir treatment of active hepatitis B virus infection in a heart transplant patient. *J. Clin. Gastroenterol.* V. 22, p. 144-146, 1996.
- [6] ANAND B.S.; NIGHTINGALE S.D.; FISH R.H. :Control of Cytomegalovirus retinitis using sustained release of intraocular ganciclovir. *Arch. Ophthalmol*; v. 111, p. 223-227, 1993.
- [7] BERMAM, S.M.; KIM, R.C. Technical assistance bulletin on handling cytotoxic and hazardous drugs. *J. Hosp. Pharm.* v. 47, p. 1033-1049, 1990.

- [8] BIRON, K.K.; STANAT, S.C.; SORREL, J.B. Collaborative DHPG Treatment Study Group: Treatment of serious cytomegalovirus infection with 9-(1,3-dihydroxy-2-propoxymethyl) guaninein patients with AIDS and other immunodeficiencies. *N. Engl. J. Med.* v. 314, p. 801-805; 1986.
- [9] BOIVIN, G.; ERICE, A.; CRANE D.D. Combination foscarnet and ganciclovir therapy vs monotherapy for the treatment of relapsed cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS: the cytomegalovirus Retreatment Trial. *Arch. Ophthalmol*; v. 114, p. 23-33, 1996.
- [10] BOULIEU, R.; BASTIEN, O.; BLEYZAC, N. Drugs for AIDS and associated infections. *Med. Lett. Drugs Ther.* v. 33, p. 95-102, 1991.
- [11] FDC Reports: Roche cytovene capsules no more effective than placebo in prevention CMV. T&G8, 1995.
- [12] KEAY, S.; BISSET, J. Intravenous versus oral ganciclovir: european/australian comparative study of efficacy and safety in the prevention of cytomegalovirus retinitis recurrence in patients with AIDS. v. 9, p. 471-477, 1995.
- [13] HÜGGER S.T. Studies of the ocular complications of AIDS Research Group, in coloboration with the AIDS Clinical Trial Group: Mortality in patients with the acquired immunodeficiency syndrome treated with either foscarnet. *N. Engl. J. Med.* v. 326, p. 213-220, 1992.
- [14] SCHNABEL, W. *Polymer Degradation - Principles and Pratical Applications*, Hanser International, New York, N.Y.: 1981.
- [15] JELLINEK, H.H.G. *Degradation and Stabilization of Polymers*, Elsevier Science Publishing Company Inc., New York, N. Y.: 1983.

- [16] CHAPIRO A. *Radiation Chemistry of Polymeric Systems*, Interscience Publishers, New York, N.Y.: 1962.
- [17] BETTINI, S.H.P. Estudo do efeito da radiação gama sobre as propriedades de blendas baseadas em polipropileno isotático. Campinas: 1992. Dissertação (Mestrado) - Univ. Estadual de Campinas.
- [18] SPINKS, J.W.T.; WOODS, R.J. *An Introduction to Radiation Chemistry*. 3.ed., New York, N.Y.: John Wiley & Sons, 1990.
- [19] O'DONELL, J.H.; SANGSTER, D.F., *Principles of Radiation Chemistry*, 1 ed., London: Edward Arnold, 1970.
- [20] JELLINEK, H.H.G.; SCHLUETER, W.A. *Journal of Applied Polymer Science*, v. 3, n. 8, p. 206-212, 1959.
- [21] HARWOOD, J.J., HAUSNER, H.H., MORSE, J.G. & RAUCH, W.G. *Effects of Radiation on Materials*, Reinhold, New York, N.Y.: p. 273, 1958.
- [22] CLEGG, D.W. & COLLYER, A.A. *Irradiation Effects on Polymers*, cap. 2, Elsevier Science Publishing, New York, N.Y., 1991.
- [23] PLATZER, N.A.J. *Irradiation of Polymers*. Washington, Wash.: American Chemical Society, 1967.
- [24] FARHATAZIZ; RODGERS M.A.J. *Radiation Chemistry* New York, N.Y.:VHC, 1987.
- [25] GUILLET, J. *Polymer photophysics and photochemistry*. New York, N.Y.: Cambridge University, 1985.

- [26] ENCYCLOPEDIA OF POLYMER SCIENCE AND ENGINEERING. New York, N.Y.: Willey-Interscience, 2 ed., v.13, p. 667 - 707, 1988.
- [27] GOLDEN, J.H.; HAMMANT, B.L.; HAZELL, E.A. Degradation of polycarbonates. Effect of molecular weight on flexural properties, *J. Polym. Sci.*, v.2 (A), p.1787 -1791, 1964.
- [28] HOFFMAN A.S., Applications of radiation processing in biomedical engineering - A review of the preparation and properties of novel biomaterials, *Radiat. Phys. Chem.*, v. 9, p. 207 - 219, 1977.
- [29] HOFFMAN A.S., A review of the use of radiation plus chemical and biochemical processing treatments to prepare novel biomaterials, *Radiat. Phys. Chem.*,v.18, n. 1 - 2, p. 323 - 342, 1981.
- [30] LANDFIELD, H. The effects of radiation on various materials and the qualification tests required for their use in medical devices, *Radiat. Phys. Chem*, v. 15, p. 34 - 35, 1980 apud BETTINI, S.H.P. *Estudo do efeito da radiação gama sobre as propriedades de blendas baseadas em polipropileno isotático*. Campinas: 1992. Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual de Campinas.
- [31] ARAÚJO, E.S. *Degradação e estabilidade radiolítica do policarbonato*. São Paulo: 1993. Tese (Doutoramento) - Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares.
- [32] TERENCE, M.C. *Efeito da radiação gama no policarbonato nacional durolon FN2200*. São Paulo: 1996. Dissertação (Mestrado) - Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares.
- [33] SWARBRICK, J. *Specialized drug delivery systems*. New York, N.Y.: Marcel Dekker, inc, 1990.

- [34] ALLINGER N.L.; CAVA, M.P.; JONGH D.C.; JOHNSON, C.R.; LEBEL, N.A.; STEVENS, C.L. *Química Orgânica*, 2 ed., Rio de Janeiro, R.J.: Guanabara Koogan, 1978.
- [35] MORRISON, R.T.; BOYD, R.N. *Química Orgânica*, 11 ed., Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 1994.
- [36] MARCH J. *Advanced Organic Chemistry*, 3 ed., John Willey & Sons, 1985.
- [37] ENCYCLOPEDIA OF POLYMER SCIENCE AND ENGINEERING. New York, N.Y.: Willey-Interscience, 2 ed., v.23, p. 848-865, 1988.
- [38] KRICHELDORF H.R. Handbook of Polymer Synthesis. M. Dekker Inc. USA parte B p. 1504-5, 1992.
- [39] YOSHII F.; MAKUUCHI K.; ZAINUDDIN, SURADJAT A.; DARWIS D. and RAZZAK M.T. Heat Stability of radiation crosslinked poly (vinyl alcohol) hydrogel. *Jpn. J. Med. Instrum.* V. 62, p. 285, 1992.
- [40] PEPPAS, N.A.; LANGER, R. New Challenges in Biomaterials. *Science*, v. 263, p. 1715-20, 1994.
- [41] SZYCHER, M. *High Performance Biomaterials: A comprehensive guide to medical na pharmaceutical applications*. Technomic publications, Pennsylvania, 1991.
- [42] KEITA, G.; RICARD, A. Continuous swelling or collapse of chemically crosslinked gel of poly(vinyl alcohol) by borate complexation. *Polymer Bulletin*, v.24, p.627-32, 1990.

- [43] POLYMER SCIENCE AND ENGINEERING. Committee on Polymer Science and Engineering Board on Chemical Science and Technology; Washington, D.C.; p.46-52; 1994.
- [44] SPERLING, L.H. *Introduction to Physical Polymer Science*, 2 ed.; New York, N.Y.: Wiley-Interscience, p. 335-337,429-432,566-570, 1992.
- [45] TRIEU, H.; QUTUBUDDIN, S. Poly(vinyl alcohol) hydrogels: Effects of processing parameters on struture and proprerties. *Polymer Bulletin*, v.36, n.13, p. 2531-9, 1995.
- [46] CARENZA, M. Recent Concepts of Radiation Processing. *Radiat. Phys. Chem.*, v. 31, p. 887-896, 1988.
- [47] SAN ROMÁN, J.; GALLARDO, A.; LEVENFELD, B. Polymeric Drug Delivery systems. *Adv. Mater.* v. 7, n. 2, p. 203-8, 1995.
- [48] FARHATAZIZ; RODGERS M.A.J., *Radiation Chemistry*, New York, N.Y.:VHC, 1987.
- [49] LANGER, R. New methods of drug delivery. *Articles Science*, v. 249, p.1527 – 1533, Sep. 1990.
- [50] RAPRA R. *Biomedical Applications of Polymers*; v. 5, n. 3, p. 5–45, 1999.
- [51] LYMAN. J. *Polymers in Medicine–In Biomedical and Pharmacological Applications*, CHIellini, E.; GIUSTI, B. Universidade de Pisa, Itália, 1982.
- [52] LYMAN, D.L.. New Synthetic Membranes for Extracorporeal Hemodialysis. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* v. 146, p. 113-118, 1968.

- [53] PEPPAS, N. A. **Hydrogels in Medicine and Pharmacy** – Properties and Applications, v. III, CRC, Boca Raton, 1987.
- [54] KOST, J. Polymeric controlled drug delivery systems. *Israel Journal of Technology*, Israel, v.24, p. 653-660, 1988.
- [55] MARK, H. F. et al. **Encyclopedia of Polymer Science and Engineering**, John Wiley & Sons. Ed. New York, 1985. v.07: Hydrogels, p. 783 – 806, 1987.
- [56] VERT, M. Design and Synthesis of Bioresorbable Polymers for the Controlled Release of Drugs. In: ILLUM, L.; DAVIS, S.S. *Polymers in Controlled Drug Delivery*, London, The Bath. p. 117-130, 1987.
- [57] WISE, D.L. Biopolymeric controlled release systems. Florida, USA. CRC, 1984.
- [58] PRISTA, N.V.L. Formas farmacêuticas de liberação medicamentosa controlada, 4 semana Racine, 1994.
- [59] ARRANZ, F.; SANCHEZ, C.M. Polímeros como suportes para a dosificación controlada de compuestos bioactivos. I. Sistemas de Acción Física. *Revista de Plásticos Modernos*, v.365, p. 637-646, 1986.
- [60] KOSTELNIK, R.J., *Polymeric Delivery Systems*. New York, N.Y.: Gordon and Breach Science Publishers, inc, 1978.
- [61] GONZALEZ, N. et al. Hidrogeles: Síntesis, Propiedades y Aplicaciones. *Revista Iberoamericana de Polímeros*, v.1, p. 79-92, 1992.

- [62] ALDRICH Co. Manual do Fabricante, 1999.
- [63] BURTON, M. *Discussions Faraday Soc.*, 12, 317 (1952), apud CHAPIRO A. *Radiation Chemistry of Polymeric Systems*, Interscience Publishers, New York, N.Y.: 1962.
- [64] BIKALES, N. *Characterization of polymers*. USA, John Wiley & Sons, 1971.
- [65] TAGER, A. *Physical chemistry of polymers*. Moscow, Mir publishers, 1972.
- [66] ULANSKI, P.; JANIK, I.; ROSIAK, J.M. Radiation Formation of Polymeric Nanogels. *Radiat. Phys. Chem.*, v. 52, n. 1-6, p. 289-294, 1998.
- [67] YAMAURA, K.; HIRATA, K.; TAMURA, S.; MATSUZAMA, S. *J. Polym. Sci.* Ed 23, p. 1703, 1985.
- [68] BRANDRUP, J.; IMMERGUT, E. H. *Polymer Handbook* 3 ed. John Wiley and Sons, New York, 1989
- [69] DOLE, M. *The Radiation Chemistry of Macromolecules*. New York, N. Y.: Academic, v.1, 1972.
- [70] TOBOLSK, A.V.; MARK, H.F. *Polymer Science and Materials*. New York, N.Y.: Willey - Interscience, 1971.
- [71] SCHNELL, H. Polycarbonate, eine Gruppe neuartiger thermoplastischer Kunststoffe. *Angewandte Chemie*, v. 68, p. 633 - 640, 1956.
- [72] ACIERNO, D.; La MAMTIA, F.P.; TITOMANLIO, G.; CALDERARO, E.; CASTIGLIA F. γ - Radiation effects on a polycarbonate. *Radiat. Phys. Chem.*, v. 16, p. 95 - 99, 1980.

- [73] ROSIAK, J.; OLEJNICZAK, J.; CHARLESBY, A. Determination of the radiation yield of hydrogels crosslinking. *Radiat. Phys. Chem.*, v. 32, n. 5, p. 691-694, 1988.
- [74] ROSIAK, J.; CHARLESBY, A. Programa Computacional Gel-Sol – <http://mitr.p.lodz.pl/biomat/overview.html>, 2002.
- [75] GUDEMAN, L. F.; PEPPAS, N. A. Preparation and characterization of pH sensitive, interpenetrating networks of poly(vinyl alcohol) and poly(acrylic acid). *Journal Applied of Polymers Science*, v.55, p. 919-28, 1995.
- [76] EHRENBERG, K. *O ensaio de tração*, UFSCar, 1982, apud BETTINI, S.H.P. *Estudo do efeito da radiação gama sobre as propriedades de blendas baseadas em polipropileno isotático*. Campinas: 1992. Dissertação (Mestrado) - Univ. Estadual de Campinas.
- [77] GUY, A.G. *Ciência dos Materiais*. São Paulo, S.P.: Universidade de São Paulo, 1980.
- [78] GOLDEN, J.H.; HAMMANT, B.L.; HAZELL, E.A. Degradation of polycarbonates. Effect of molecular weight on flexural properties, *J. Polym. Sci.*, v.2 (A), p.1787 -1791, 1964.
- [79] YOSHII F.; ZAINUDDIN, S.A.; Heat Stability of radiation crosslinked poly (vinyl alcohol) hydrogel. *Rad. Phis. Chem.* v. 46, n. 2 p. 169-174, 1995.
- [80] PEPPAS, N.A.; MERRIL, E.W. Differential Scanning Calorimetry of Crystallized PVA Hydrogels. *Journal Applied of Polymer Science* v.20, p. 1457-65, 1976.
- [81] GÄUMANN, T.; HOIGNÉ, J. *Aspects of hidrocarbon radiolysis*. New York, N.Y.: Academic, 1968.

- [82] ITO, A.S. *Estudo por RPE de radicais livres induzidos por radiação x e gama*. São Paulo: 1975. Dissertação (Mestrado) – Universidade de São Paulo.
- [83] HASE, H.; YAMAOKA, H.; *Radiation Effects* v.19, p.195; 1973 apud RANBY, B.; RABEK, J.F. *ESR Spectroscopy in Polymer Research*. Berlin, Springer, v.2, p. 215-217., 1977.
- [84] OGASAWARA, M.; OHNO, K.; HAYASHI, K.; SOHMA, J. *J. Phys. Chem.* v.74, p. 3221, 1970. apud RANBY, B.; RABEK, J.F. *ESR Spectroscopy in Polymer Research*. Berlin, Springer, v.2, p. 215-217., 1977.
- [85] GRISHINA, A.D. *Dokl. Akad. Nauk SSSr* 150, p. 809, 1963 apud RANBY, B.; RABEK, J.F. *ESR Spectroscopy in Polymer Research*. Berlin, Springer, v.2, p. 215-217., 1977.
- [86] OGIWARA, Y.; YASUNAGA, T.; KUBOTA, H. *J. Appl. Polym. Sci.* v. 19, p. 1119, 1975. apud RANBY, B.; RABEK, J.F. *ESR Spectroscopy in Polymer Research*. Berlin, Springer, v.2, p. 215-217., 1977.
- [87] HAMA Y.; SHINOHARA K.; Electron Spin Resonance Studies of Polycarbonate Irradiated by γ -rays and ultraviolet light. *J. Polymer Sci.*, v. 8, n. A-1, p. 651-53, 1970.
- [88] BERSHON, M.; BAIRD, F.C. *An Intrduction to Electron Spin Resonance*. New York, Benjamin, 1966.
- [89] GIL V.M.S.; GERALDES C.F.G.C. *Ressonância magnética nuclear*. Lisboa: Fundação Gulbenkian Calouste, 1987.

- [90] SILVERSTEIN, R.M.; BASSLER, G.C.; MORRIL, T.C. *Identificação espectrométrica de compostos orgânicos*, Guanabara, 3 ed, Rio de Janeiro, 1979.
- [91] DOLEY, J.P.; LIOTTI, A.J. *Tappi* v. 46, n. 2, p. 188, 1963 apud BIKALES, N. *Characterization of polymers*. USA, John Wiley & Sons, 1971.
- [92] HARRIS, R.L., SVOBODA, G.R., *Anal. Chem.* v. 34, p. 1655, 1962 apud BIKALES, N. *Characterization of polymers*. USA, John Wiley & Sons, 1971.
- [93] QUEIROZ, A. A. A.: Obtenção de copolímeros de enxerto via radiação ionizante, caracterização e estudo de suas propriedades hemocompatíveis. São Paulo: 1993. Tese (Doutorado) - IPEN-CNEN/SP.
- [94] RATNER, B.D. Biomedical applications of synthetic polymers. In: ALLEN, G.; BEVINGTON, J. ed. *Comprehensive polymer science*. USA, Pergamon Press. v.7, p. 201-47, 1989.

