

ESTUDO DA RETICULAÇÃO INDUZIDA POR RADIAÇÃO IONIZANTE DE POLI(VINIL PIRROLIDONA) (PVP)/ CARBOXIMETIL CELULOSE (CMC)

**Mara T.S. Alcântara, Hugo Chirinos, Renata H. Amaral, Sizue O. Rogero,
Ademar B. Lugão**

Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN / CNEN - SP)
Av. Professor Lineu Prestes 2242
05508-000 São Paulo, SP
ablugao@ipen.br

RESUMO

Os hidrogéis poliméricos são materiais com capacidade de absorver grandes quantidades de água. Eles apresentam características interessantes para muitas aplicações na indústria e como biomateriais. A membrana de hidrogel à base de PVP, polietilenoglicol e ágar, reticulada e esterilizada de forma simultânea pela radiação, foi introduzida no mercado europeu e agora esta alcançando outras regiões. O hidrogel estudado neste trabalho foi sintetizado a partir de PVP e CMC e reticulado por meio da radiação gama. Aplicou-se a metodologia de planejamento fatorial, utilizando a fração gel como parâmetro básico. Observou-se interação antagonista entre o PVP/CMC. Altas concentrações de PVP favorecem a reticulação e o contrário com CMC. Por outro lado, para baixas concentrações de PVP a dose influencia consideravelmente a fração gel o que não acontece para altas concentrações. A partir destes resultados se obteve uma análise de superfície de resposta permitindo a otimização das concentrações de variáveis PVP/CMC.

1. INTRODUÇÃO

Hidrogéis poliméricos são polímeros reticulados, que apresentam estrutura tridimensional e capacidade de absorver água sem se solubilizar, sendo então estáveis na presença de água. Sua característica hidrofílica se deve à presença de grupos que apresentam afinidade em ligar-se com moléculas de água [1]. Quanto à radiação ionizante, é utilizada para promover a reticulação do hidrogel e promover a esterilização do material.

Hidrogéis de PVP são muito utilizados como biomateriais por não apresentarem toxicidade nem causarem irritação dérmica quando em contato com a pele, além disso apresentam a propriedade de inchamento elevado [2]. O carboximetil celulose sódio (CMC) também apresenta uma alta capacidade de reter água [3], portanto os dois polímeros juntos poderão fornecer hidrogéis com alto grau de intumescimento para as mais variadas aplicações.

Este trabalho apresenta um estudo estatístico utilizando a metodologia de planejamento fatorial. Os planejamentos fatoriais tem como objetivo analisar os vários fatores de interesse com o menor número possível de ensaios [4].

O objetivo deste trabalho foi avaliar a interação do sistema CMC/PVP com a dose de radiação, além da relação otimizada entre eles.

2. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

No estudo foi utilizado “Response Surface Methodology” (RSM) [5], uma técnica baseada no desenho de planejamento fatorial de dois níveis e três variáveis (2^3), com análise no ponto central. A superfície de resposta da eficiência de reticulação do hidrogel PVP/CMC com raios gama foi estudada em função das condições de processo, usando o método de uma variável por vez. Há três variáveis que influenciam a eficiência de reticulação do hidrogel: a dose de radiação (D), a concentração do polímero PVP e a concentração do polímero CMC.

2.1. Materiais

O poli(vinil pirrolidona) usado neste estudo é o produto comercial Kollidon 90F produzido pela Basf KGaA e o carboximetil celulose sódio utilizado é o produto comercial Aqualon 7MF da Hercules/Divisão Aqualon, cujo grau de substituição é 0,7. Todos os materiais foram grau médico.

2.2. Planejamento fatorial

O estudo do primeiro desenho fatorial foi realizado nas seguintes condições: 8 ensaios experimentais (4 condições em duplicata) com variáveis codificadas (x_1 , x_2 e x_3) obtidas de acordo com o desenho matricial das mesmas. Os níveis das três variáveis foram ajustadas conforme as condições laboratoriais. Na Tabela 1 estão apresentadas as condições do desenho matricial 2^3 .

Tabela 1. Matriz de planejamento fatorial de 2 níveis e 3 variáveis (2^3)

| Ensaio | [PVP] (%) | [CMC] (%) | Dose Radiação (kGy) | H ₂ O (%) | Desenho matricial das variáveis | | |
|--------|--------------|--------------|------------------------|-------------------------|------------------------------------|-------|-------|
| | | | | | x_1 | x_2 | x_3 |
| 1 | 30,0 | 30,0 | 20 | 40,0 | 1 | 1 | 1 |
| 2 | 30,0 | 1,5 | 10 | 68,5 | 1 | -1 | -1 |
| 3 | 1,5 | 30,0 | 10 | 68,5 | -1 | 1 | -1 |
| 4 | 1,5 | 1,5 | 20 | 97,0 | -1 | -1 | 1 |
| 5 | 30,0 | 30,0 | 20 | 40,0 | 1 | 1 | 1 |
| 6 | 30,0 | 1,5 | 10 | 68,5 | 1 | -1 | -1 |
| 7 | 1,5 | 30,0 | 10 | 68,5 | -1 | 1 | -1 |
| 8 | 1,5 | 1,5 | 20 | 97,0 | -1 | -1 | 1 |

2.2.1. Preparação dos hidrogéis de PVP/CMC

Os hidrogéis foram preparados com diferentes concentrações de PVP e CMC. As misturas de baixas concentrações foram preparadas solubilizando e homogeneizando o CMC e PVP em água destilada. As amostras com alta concentração de CMC/PVP foram misturadas em um moinho de 2 cilindros até completa homogeneização das partes. As misturas com baixa e média viscosidade foram embaladas em placas de Petri e as misturas com alta concentração foram seladas em sacos de polietileno após eliminação do ar. Todas as formulações foram preparadas em réplicas, irradiadas com raios gama de fonte de ^{60}Co , com taxa de dose de 10kGy/h.

2.3 – Fração gel

As amostras irradiadas foram secas em estufa a 60°C até massa constante. Para obtenção da fração gel as amostras foram imersas em água fervente trocada a cada 4 h durante 24h. O gel obtido foi seco em estufa e a fração gel calculada pela diferença de peso da amostra antes e depois da extração da fração solúvel, usando a equação (1).

$$\text{Fração gel (\%)} = (m_f / m_o) \times 100 \quad (1)$$

Onde: m_f é o peso do gel seco depois da extração; m_o é o peso do gel seco antes da extração.

3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Na Tabela 2 estão apresentados os resultados de fração gel dos hidrogéis da matriz de planejamento fatorial.

Tabela 2 – Resultados de fração gel da matriz de planejamento fatorial de dois níveis e três variáveis (2^3)

| Ensaio | [PVP] (%) | [CMC] (%) | Dose radiação (kGy) | H ₂ O (%) | Desenho matricial das variáveis | | | Fração gel (%) |
|--------|--------------|--------------|---------------------------|-------------------------|------------------------------------|----------------|----------------|----------------------|
| | | | | | x ₁ | x ₂ | x ₃ | |
| 1 | 30,0 | 30,0 | 20 | 40,0 | 1 | 1 | 1 | 42,4 |
| 2 | 30,0 | 1,5 | 10 | 68,5 | 1 | -1 | -1 | 70,3 |
| 3 | 1,5 | 30,0 | 10 | 68,5 | -1 | 1 | -1 | 0,0 |
| 4 | 1,5 | 1,5 | 20 | 97,0 | -1 | -1 | 1 | 87,5 |
| 5 | 30,0 | 30,0 | 20 | 40,0 | 1 | 1 | 1 | 39,2 |
| 6 | 30,0 | 1,5 | 10 | 68,5 | 1 | -1 | -1 | 72,4 |
| 7 | 1,5 | 30,0 | 10 | 68,5 | -1 | 1 | -1 | 0,0 |
| 8 | 1,5 | 1,5 | 20 | 97,0 | -1 | -1 | 1 | 83,2 |

A existência de 2 níveis para cada variável sugere a necessidade de verificar se há falta ou não de ajuste do modelo analisado. A resposta de superfície nesta região foi considerada uma

função linear. Assim sendo a fração gel (\hat{y}) pode ser estimada utilizando métodos estatísticos provenientes de modelos matemáticos.

Foi calculado o erro experimental a partir dos resultados experimentais obtidos das réplicas, sendo de $\pm 0,734\%$. Os parâmetros do modelo linear (b_0 , b_1 , b_2 e b_3) foram estimados pelo ajuste do método dos mínimos quadrados e as respectivas variâncias calculadas pelo erro experimental da variância estimada, tendo como resultado a equação ajustada (2).

$$\hat{y} = 49.4 + 6.7x_1 - 29x_2 + 13.7x_3 \quad (2)$$

(± 0.7) (± 1.5) (± 1.5) (± 1.5)

A análise da variância (Tabela 3) para a equação ajustada (2) mostrou que o coeficiente de variação (R^2) foi 99,8%, e a contribuição do erro experimental puro (R^2 -ajustado) foi 99,7%. Isto mostra que o modelo linear adapta-se aos dados experimentais (Tabela 2). Portanto não houve evidência da falta de ajuste.

Tabela 3 – Análise da variância do modelo linear.

| | Efeito | Erro Padrão | t | Probabilidade | Coefficiente |
|------------|--------|-------------|--------|---------------|--------------|
| Média | 49,38 | 0,73 | 67,28 | 0,00 | 49,38 |
| Replica | -1,35 | 1,47 | -0,92 | 0,43 | -0,68 |
| [PVP] | 13,40 | 1,47 | 9,13 | 0,00 | 6,70 |
| [CMC] | -57,95 | 1,47 | -39,48 | 0,00 | -28,98 |
| Dose (kGy) | 27,40 | 1,47 | 18,67 | 0,00 | 13,70 |

Segundo análise de variância, a fração gel deste sistema pode ser otimizada para alta concentração de PVP e baixa concentração de CMC porque o sistema polimérico apresenta resposta antagonista. Por outro lado, os resultados mostram que os parâmetros de reticulação foram influenciados pela concentração de PVP, mostrando então que é possível uma ótima reticulação com alta concentração de PVP em alta ou baixa dose de radiação.

A tabela 4 mostra os resultados a partir da matriz RSM utilizada para encontrar os parâmetros em condições otimizadas.

Tabela 4 – Resultado da terceira matriz da RSM experimental para três Fatores com ponto central.

| Ensaio | [PVP] (%) | [CMC] (%) | Dose (kGy) | Desenho matricial das variáveis | | | Fração gel (%) |
|--------|--------------|--------------|---------------|------------------------------------|-------|-------|----------------------|
| | | | | x_1 | x_2 | x_3 | |
| | | | | 1 | 5,0 | 5,0 | |
| 2 | 5,0 | 5,0 | 20 | -1 | -1 | 1 | 59,4 |
| 3 | 5,0 | 20,0 | 10 | -1 | 1 | -1 | 8,9 |
| 4 | 5,0 | 20,0 | 20 | -1 | 1 | 1 | 12,1 |

| | | | | | | | |
|----|------|------|----|----|----|----|------|
| 5 | 20,0 | 5,0 | 10 | 1 | -1 | -1 | 81,3 |
| 6 | 20,0 | 5,0 | 20 | 1 | -1 | 1 | 83,8 |
| 7 | 20,0 | 20,0 | 10 | 1 | 1 | -1 | 38,9 |
| 8 | 20,0 | 20,0 | 20 | 1 | 1 | 1 | 43,3 |
| 9 | 12,5 | 12,5 | 15 | 0 | 0 | 0 | 42,4 |
| 10 | 5,0 | 12,5 | 15 | -1 | 0 | 0 | 19,0 |
| 11 | 20,0 | 12,5 | 15 | 1 | 0 | 0 | 62,1 |
| 12 | 12,5 | 5,0 | 15 | 0 | -1 | 0 | 67,7 |
| 13 | 12,5 | 20,0 | 15 | 0 | 1 | 0 | 28,2 |
| 14 | 12,5 | 12,5 | 10 | 0 | 0 | -1 | 25,1 |
| 15 | 12,5 | 12,5 | 20 | 0 | 0 | 1 | 50,2 |
| 16 | 12,5 | 12,5 | 15 | 0 | 0 | 0 | 47,3 |

O erro experimental $\pm 1,81\%$ foi calculado a partir das condições de réplicas do ponto central. Os parâmetros do modelo linear (b_0 , b_1 , b_2 e b_3) foram estimados pelo método dos mínimos quadrados e as respectivas variâncias foram calculadas pelo erro experimental estimado, obtendo a equação ajustada(3).

$$\hat{y} = 43.03 + 19.07x_1 - 18.01x_2 + 7.53x_3 \quad (3)$$

(± 1.8) (± 4.54) (± 4.54) (± 4.54)

A análise da variância (Tabela 5) para ajustar o modelo linear dos dados experimentais a partir da Tabela 4 mostra que não há evidências de falta de ajuste com relação ao modelo.

Tabela 5 – Análise da variância do modelo linear.

| | Efeitos | Erro Padrão | t | Probabilidade | Coefficiente |
|------------|---------|-------------|-------|---------------|--------------|
| Média | 43,03 | 1,81 | 23,82 | 0,00 | 43,03 |
| Blocos(1) | -0,47 | 3,61 | -0,13 | 0,90 | -0,23 |
| PVP | 38,14 | 4,54 | 8,41 | 0,000030 | 19,07 |
| CMC | -36,02 | 4,54 | -7,94 | 0,000046 | -18,01 |
| DOSE | 15,06 | 4,54 | 3,32 | 0,010534 | 7,53 |
| PVP x CMC | -6,30 | 5,10 | -1,24 | 0,249 | -3,15 |
| PVP x Dose | -9,10 | 5,10 | -1,79 | 0,110 | -4,55 |
| CMC x Dose | -8,75 | 5,10 | -1,73 | 0,123 | -4,38 |

Apesar do R^2 ser 95,0% e R^2 -ajustado ser 90,7%, o modelo é 90% confiável. Para confiabilidade de 75% ambos os modelos são significativos e utilizados para estimativas.

A interpretação dos dados mostra que uma ótima condição operacional é obtida quando utilizarmos PVP na concentração de 21,5%, CMC na concentração de 16,2% e dose de radiação de 10kGy, obtendo-se nestas condições uma fração gel de cerca de 80%.

4. CONCLUSÃO

Os resultados obtidos permitiram as seguintes conclusões:

- A dose de radiação e a concentração do sistema polimérico PVP/CMC afetaram a eficiência de reticulação e apresentam interação antagônica.
- Os valores de fração gel obtidos tanto para alta como para baixa dose de irradiação são similares.
- Os parâmetros do processo podem ser otimizados com alta concentração de PVP e baixa dose de radiação tendo em vista o efeito de interação antagônico.
- Alta concentração de PVP é muito importante para alcançar uma ótima porcentagem de fração gel em baixa dose de radiação sendo que em alta dose há boa eficiência de reticulação.
- A condição ótima foi estabelecida com os seguintes parâmetros de processo: dose de irradiação de 10kGy; concentração de PVP de 21,5% e de CMC de 16,2%.

Os resultados demonstraram que a metodologia é útil para fornecer elementos para se avaliar a interação dos componentes da matriz polimérica com a radiação, permitindo portanto se for de interesse tecnológico reduzir a concentração do PVP para ajustar a dose necessária para a reticulação e esterilização simultânea.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a Biolab-Sanus e a Hercules/Divisão Aqualon pelo fornecimento de matérias primas, à EMBRARAD pela irradiação das amostras, e ao CNPq pelas bolsas RHAЕ.

REFERÊNCIAS

1. Bavaresco, V.P; Machado, L.D. B.; Zavaglia, C.A.C.; Reis, M.C, “Caracterização Mecânica de Hidrogéis de PVAI para serem utilizados como cartilagem articular artificial reticulados por radiação”, *Rev. Bras. Pesq. Des.*, vol. **4(3)** parte 2, pp.1679-1681 (2002).
2. Rogero, S.O; Lorenzetti, S.G; Chin, G; Lugão, A.B., “Hidrogel de poli(1-vinil-2-pirrolidona)(PVP) como matriz polimérica para sistema de liberação de fármaco”, *Rev. Bras. Pesq. Des.*, vol.**4(3)**, pp. 1447-1449 (2002).
3. F. Ullmann, *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, vol.**A5**, pp.477- 479
4. B.B. Neto, I.S. Scarminio, R.E. Bruns *Planejamento e otimização de experimentos*. Campinas, UNICAMP, (1993).
5. Box G. E. P., Hunter W. G., Hunter J. S., *Static for Experimenter: An Introduction to Design, Data Analysis, and Model Building*. N Y, (1978).