

CENTRO FEDERAL DE EDUCAÇÃO TECNOLÓGICA DE MINAS GERAIS

DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA DE MATEIRAS

GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA DE MATERIAIS

Gabriel Augusto Alemão Monteiro

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO HIDROGEL TERMO E PH-SENSÍVEL EM
SÍLICA MESOPOROSA**

Belo Horizonte,

2017.

Gabriel Augusto Alemão Monteiro

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE HIDROGEL TERMO E PH-SENSÍVEL EM
SÍLICA MESOPOROSA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado no Curso de Graduação em Engenharia de Materiais do Centro Federal de Educação Tecnológica de Minas Gerais como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Engenharia de Materiais.

Orientadora: Roberta Viana Ferreira

Coorientadora: Edésia Martins Barros de Sousa

Belo Horizonte,

2017.

Gabriel Augusto Alemão Monteiro

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE HIDROGEL TERMO E PH-SENSÍVEL EM
SÍLICA MESOPOROSA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado no Curso de Graduação em Engenharia de Materiais do Centro Federal de Educação Tecnológica de Minas Gerais como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Engenharia de Materiais.

Aprovado em: 04 de Julho de 2017.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Roberta Viana Ferreira – Orientadora

Prof. Aline Bruna da Silva

Prof. Paulo Renato Perdigão de Paula

Belo Horizonte,

2017.

“Se pude enxergar mais longe, foi porque me apoiei sobre o ombro de gigantes.”

Isaac Newton.

RESUMO

A eficiência de materiais híbridos já vem sendo estudada, bem como as propriedades dos materiais que compõe cada uma de suas fases em separado. As pesquisas indicam novas possibilidades de desenvolvimento para essa classe de materiais envolvendo desde insumos para reflorestamento até sistemas de liberação controlada de fármacos. Os materiais cerâmicos porosos que os compõe vêm sendo empregados em aplicações como suportes para catalisadores e em mecanismos para captura de gases. Os hidrogéis sensitivos, por sua vez, vêm sendo caracterizados para seu uso em liberação controlada, por exemplo, de nutrientes, água para projetos de plantio e medicamentos antitumorais. Uma das principais dificuldades em se empregar os hidrogéis sensitivos é manter um nível aceitável de resistência mecânica, o que vem sendo conseguido pela associação desse material a matrizes inorgânicas como a sílica mesoporosa. A fim de se poder caracterizar as amostras coerentemente com sua natureza e suas perspectivas de aplicação, foram pesquisadas as técnicas: espectroscopia na região do infravermelho por transformada de Fourier [FTIR], microanálise elementar [CHN], microscopia eletrônica de varredura [MEV], microscopia eletrônica de transmissão [MET], espectroscopia no ultravioleta-visível [UV-Vis], análise termogravimétrica [TGA], análise térmica diferencial [DTG] varredura diferencial de calorimetria [DSC], adsorção de nitrogênio [BET], difração de raios X a baixos ângulos [SAXS] e potencial Zeta. As técnicas foram então empregadas na caracterização da sílica mesoporosa e, subsequentemente, na do híbrido térmico e pH-sensível e demonstraram tanto a obtenção da sílica, a incorporação do hidrogel à mesma e a sensibilidade do sistema a estímulos externos, o que indica o sucesso da síntese e permite tomar o material obtido como alternativa para liberação de fármacos com especificidade visando o tratamento de tumores.

Palavras-Chave: materiais híbridos, hidrogéis, hidrogéis sensitivos, sílica mesoporosa

ABSTRACT

The efficiency of hybrid materials is been studied, such as the properties of the materials that compose each of its phases in separate. The studies indicate new possibilities in development for this class of materials ranging from reforestation inputs to controlled drug delivery systems. The porous ceramic materials that compose them have been used as support for catalysts and gas capture mechanisms. Sensitive hydrogels, on the other hand, are being characterized for its use in controlled release from, for example, nutrients, water for planting projects and anticancer pharmaceuticals. One of the biggest difficulties in applying the sensitive hydrogels is to keep an acceptable level of mechanical resistance, what has been achieved under the association of this material to inorganic matrices like mesoporous silica. In order to be capable of characterizing the samples coherently to their nature, the following techniques have been researched: Fourier transform infrared spectroscopy [FTIR], elemental microanalysis [CHN], scanning electron microscopy [SEM], transmission electron microscopy [TEM], ultraviolet-visible spectroscopy [UV-Vis], thermogravimetric analysis [TGA], differential thermal analysis [DTG], differential scanning calorimetry [DSC], nitrogen adsorption [BET], small-angle X ray scattering [SAXS] and Zeta potential. The techniques were applied to characterize the mesoporous silica and, in sequel, the thermo and pH-sensitive hydrogel and demonstrate the obtaining of the silica, the hydrogel incorporation to it and the sensibility of the system to external stimuli, what indicates a successful synthesis and allows to take this material as an alternative for controlled drug release with specificity aiming the treatment of tumors.

Keywords: hybrid materials, hydrogels, sensitive hydrogels, mesoporous silica

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Tamanho e distribuição de poros de materiais em diferentes faixas de porosidade.	16
Figura 2 - Microscopia eletrônica de varredura de aerogel de sílica.	17
Figura 3 - Microscopia Eletrônica de Transmissão (a) e (b) Microscopia Eletrônica de Varredura (c) e (d) da Sílica Mesoporosa SBA-15.	18
Figura 4 - Estruturas de Silsequixanos em gaiola com $n=4, 6, 8$ e 10 .	19
Figura 5 - Fluxograma de Obtenção da Sílica Mesoporosa SBA-15.	20
Figura 6 - Representação das moléculas (a) P123 e (b) TEOS.	21
Figura 7 - Distribuição de tamanho de poros em SBA-15 para diferentes temperaturas de envelhecimento.	23
Figura 8 - Possível mecanismo de formação de POSS cúbico.	24
Figura 9 - TEM de Sílica mesoporosa SBA-15 com nanopartículas de Pt nos sentidos longitudinal (a) e transversal (b) aos poros.	26
Figura 10 - Representação de estímulos que podem induzir uma mudança de conformação em hidrogéis.	27
Figura 11 - Hidrogéis termossensíveis nas condições expandida e contraída para diferentes temperaturas.	29
Figura 12 - Representação dos monômeros (a) ácido metacrílico e (b) ácido acrílico.	32
Figura 13 - Medidas do grau de intumescimento (Q) e do grau de ionização (α) da quitosana em função do pH.	33
Figura 14 - Volume hidrodinâmico do hidrogel PN-iPAAm em função da temperatura.	34
Figura 15 - Representação do Monômero N-iPAAm.	35
Figura 16 - Grau de inchamento [Q] em função da temperatura para diferentes concentrações de monômeros ionizáveis [p].	36
Figura 17 - Fluxograma da rota de síntese do hidrogel termo e pH-sensível P[(N-iPAAm)-co-(MAA)].	38
Figura 18 - Propriedades básicas dos materiais empregados na síntese de materiais híbridos.	40
Figura 19 - Microscopia eletrônica de transmissão de partículas de sílica (a) e partículas modificadas com a incorporação de PN-iPAAm.	42
Figura 20 - Representação estrutura da sílica e sua superfície.	44
Figura 21 - Reações de organofuncionalização em superfícies hidroxiladas (A) heterogêneas e (B) homogêneas.	44

Figura 22 - - Fluxograma de obtenção do híbrido orgânico-inorgânico SBA-15/P[(N-iPAAm)-co-(MAA)].	46
Figura 23 - Microscopias eletrônicas de varredura da seção transversal da membrana (a) e da parte mais densa da membrana híbrida (b), em um maior aumento.	47
Figura 25 - Espectro de FTIR de SBA-15 e SBA-15/P[(N-iPAAm)-co-(MAA)] (a) e (b).	57
Figura 26 - Espectros de FTIR de sílica (a) e de sílica incorporada de PN-iPAAm (b).	59
Figura 27 - Testes de Estabilidade conduzidos com SBA-15/P[(N-iPAAm)-co-(MAA)] por análise elementar	61
Figura 28 - Imagens de MEV de (a) SBA-15 e (b) SBA-15/P[(N-iPAAm)-co-(MAA)].	62
Figura 30 - Imagem de TEM de SBA-15	64
Figura 31 - Imagem de TEM de SBA-15/P[(N-iPAAm)-co-(MAA)] (a) e (b).	64
Figura 32 - TGA das amostras de SBA-15 e SBA-15/P[(N-iPAAm)-co-(MAA)]	65
Figura 33 - Picos de DTA de (a) SBA-15 e (b) SBA-15/P[(N-iPAAm)-co-(MAA)]	66
Figura 34 - Gráficos de volume de poros cumulativo medidos pelo volume adsorvido (a) e gráfico de distribuição de volumes de poros (b) de SBA-15.	68
Figura 35 - Gráficos de volume de poros cumulativo medidos pelo volume adsorvido (a) e gráfico de distribuição de volumes de poros (b) de SBA-15/P[(N-iPAAm)-co-(MAA)]	69
Figura 34 - Curvas de SAXS de SBA-15 e SBA-15/P[(N-iPAAm)-co-(MAA)].	71
Figura 35 - Perfis de Liberação de MTX para os Diferentes Ambientes Ensaaiados	75

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Análise Elementar de SBA-15 e SBA-15/P[(N-iPAAm)-co-(MAA)]	60
Tabela 2- Análise de Adsorção de Nitrogênio de SBA-15 e SBA-15/P[(N-iPAAm)-co-(MAA)]	70
Tabela 3 - Valores de Potencial Zeta de SBA-15 e SBA-15/P[(N-iPAAm)-co-(MAA)]	73
Tabela 4 – Estudo da Cinética de Liberação de MTX por SBA-15/P[(N-iPAAm)-co-(MAA)]	76

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

APS – Persulfato de Amônio

ATRP – Atom transfer Radicalar Polimerization

BET – Brunauer-Emmet-Teller

CHN – Análise Elementar de Carbono, Hidrogênio e Nitrogênio

DSC – Differential Scannig Calorimetry

DDS – Drug Delivery System (Sistema de Liberação de Drogas)

DTG – Derivative Thermogrametry (Termogravimetria Derivativa)

FTIR – Fourier Transform Infrared Spectroscopy (Espectroscopia na Região do Infravermelho com Transformada de Fourier)

IEP – Isoelectric Point

IUPAC – International Union of Pure and Applied Chemistry

LCST Lower Critical Solution Temperature (Temperatura de Solução Crítica Inferior)

MCM-41 – Mobil Composition of Matter – 41

MS – Metabissulfito de sódio

MTX - Metotrexato

N-iPAAm – N-isopropilacrilamida

PAA – Poli(ácido acrílico)

PDMAEMA – Poli(dimetilaminoetil metacrilato)

PDEAEMA – Poli(dietilaminoetil metacrilato)

P(N-iPAAm) – Poli(N-isopropilamida)

PMAA – Poli(ácido metacrílico)

P[(N-iPAAm)-co-(MAA)] – Poli((N-isopropilamida)-co-(ácido metacrílico))

POSS – Poliedro Oligo Silsequioxanos

PS – Poliestireno

PVD – Physical Vapour Deposition (Deposição Física de Vapor)

PVP – Polivinilpiridina

P123 – Polietilenoglicol-bloco-polipropilenoglicol-bloco-polietilenoglicol

SAXS – Small Angle X Ray Scattering (Espalhamento de Raios X a Baixos Ângulos)

SBA-15 – Santa Barbara Amorphous-15

SBA-15/P[(N-iPAAm)-co-(MAA)] – Santa Barbara Amorphous-15/Poli((N-isopropilamida)-co-(ácido metacrílico))

SEM – Scanning Electron Microscopy (Microscopia Eletrônica de Varredura)

SRFH – Slow Release Fertilizer Hydrogel

TEGDMA – Tetraetilenoglicoldimetilamina

TEM – Transmission Electron Microscopy (Microscopia Eletrônica de Transmissão)

TEMED – *N, N, N', N'*-tetrametiletlenodiamina

TEOS – Tetraetilortossilicato

T_g – Temperatura de Transição Vítrea

TGA – Thermogravimetric Analysis (Análise Termogravimétrica)

TMOS – Tetrametilortossilicato

UCST – Upper Critical Solution Temperature

UV-Vis – Espectroscopia no Ultravioleta-Visível

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	13
2 OBJETIVOS.....	15
3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	16
3.1 Materiais Porosos baseados em sílica.....	16
3.1.1 Sílica Mesoporosa	17
3.1.2 Obtenção de Sílica Mesoporosa	20
3.1.3 Perspectivas de Aplicação	24
3.2 Hidrogéis Sensitivos.....	27
3.2.1 Hidrogéis pH-Sensíveis	31
3.2.2 Hidrogéis Termo e pH-sensíveis	33
3.2.3 Obtenção de hidrogéis sensitivos	37
3.2.4 Perspectivas de Aplicação	38
3.3 Híbridos Orgânico-Inorgânicos	40
3.3.1 Princípios de Interação entre as Fases	43
3.3.2 Obtenção.....	45
3.3.3 Perspectivas de Aplicação	46
4 MATERIAIS E MÉTODOS.....	49
4.1 Materiais	49
4.2 Síntese da Sílica Mesoporosa SBA-15	50
4.3 Síntese do Híbrido Termo e pH-sensível SBA-15/P[(N-iPAAm)-co-(MAA)].....	50
4.4 Ensaios de Incorporação e Liberação de MTX por SBA-15/P[(N-iPAAm)-co-(MAA)] ..	51
4.4.1 – Incorporação do MTX ao SBA-15/P[(N-iPAAm)-co-(MAA)].....	51
4.4.2 – Ensaio de Liberação controlada de MTX por SBA-15/P[(N-iPAAm)-co-(MAA)]	52
4.5 – Caracterização	52
4.5.1 – Espectroscopia na Região do Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR)	53
4.5.2 – Análise Elementar (CHN)	53

4.5.3 – Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)	53
4.5.4 – Microscopia Eletrônica de Transmissão (TEM).....	53
4.5.5 – Análise Termogravimétrica (TGA)	54
4.5.6 – Adsorção de Nitrogênio (BET)	54
4.5.7 – Difração de Raios X a Baixos Ângulos (SAXS).....	54
4.5.8 – Potencial Zeta	54
4.5.9 – Espectroscopia na Região do Ultravioleta-Visível (UV-Vis).....	55
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	56
5.1. - Espectroscopia na Região do Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR)	56
5.2 - Microanálise Elementar (CHN)	59
5.3 - Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV).....	62
5.4 - Microscopia Eletrônica de Transmissão (TEM)	63
5.5 - Análise Termogravimétrica (TGA).....	64
5.6 - Adsorção de Nitrogênio (BET)	67
5.7 - Difração de Raios X a Baixos Ângulos (SAXS).....	70
5.8 - Potencial Zeta.....	72
5.9 - Estudos de incorporação e liberação controlada do sistema MTX-SBA-15/P[(N-iPAAm)-co-(MAA)] por UV-Vis.....	73
5.9.1 – Incorporação de MTX por SBA-15/P[(N-iPAAm)-co-(MAA)]	74
5.9.2 – Liberação de MTX por SBA-15/P[(N-iPAAm)-co-(MAA)]	74
6 CONCLUSÃO.....	79
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	81

1 INTRODUÇÃO

Materiais mesoporosos possuem como propriedade intrínseca uma estrutura tridimensional de poros com uma estreita distribuição em seu tamanho, podendo ainda possuir uma estrutura secundária de poros menores entre as paredes dos poros de maior diâmetro (XU et al., 2015; ZHU et al., 2013). Dentre os materiais mesoporosos sintéticos e naturais, os sintéticos são mais interessantes no ponto de vista das aplicações propostas por esse trabalho porque toda sua estrutura de poros pode ser prevista e controlada nas rotas de síntese. Bem como os poros, suas paredes também têm suas dimensões controladas durante a síntese, o que pode determinar, por exemplo, estabilidades hidrotérmicas distintas para dois materiais cerâmicos (SOUSA, 2009; ZHAO et al., 1998). A estrutura de poros é obtida atrelada à alta área superficial, que, para sílicas mesoporosas amorfas, pode variar de 200 a 1000 m^2/g (COSTA, 2009).

Os hidrogéis responsivos são polímeros reticulados que possuem a capacidade de contrair ou expandir em um meio líquido em resposta a estímulos externos sem que isso traga depreciação imediata à estrutura como um todo, caracterizando esse processo como reversível (COSTA, 2008). A resposta aos estímulos do meio, assim como sua intensidade, vai depender da suscetibilidade dos grupos funcionais do monômero ou dos monômeros utilizados na polimerização e de suas proporções molares na cadeia macromolecular, caso se trate de um copolímero (SEEFELDT, 2014). No caso do hidrogéis termossensíveis, sua expansão bem como sua contração são controladas pela solubilidade do monômero sensível à temperatura (ALMEIDA, 2010). Se tratando de hidrogéis pH-sensíveis, por exemplo, sua mudança conformacional é garantida pela ionização de algumas das unidades constitucionais de repetição do polímero que se ionizam pelo excesso de prótons ou hidroxilas no meio, expandindo por forças eletrostáticas de repulsão (RUBIRA et al., 2009).

Materiais híbridos orgânico-inorgânicos possuem uma fase inorgânica e uma orgânica, sendo as duas fases complementares em termos de funcionalidade ou mesmo sinérgicas (SILVÉRIO, 2009; ZHANG et al., 2007). Os materiais híbridos apresentam essa associação de propriedades não só baseados nas fases que o compõe, mas também nas interações que as mantêm coesas (ALMEIDA, 2010). À medida que os materiais híbridos são estruturados em escalas menores, as interações entre as fases passam a ter um caráter mais expressivo, o que se mostra determinante para os híbridos baseados em sílica mesoporosa e hidrogéis (SOUSA,

2009). Um dos problemas mais comumente reportados sobre os hidrogéis sensitivos é sua baixa resistência mecânica. Com base nisso, a sílica é empregada em conjunto com esse material buscando fornecer maior estabilidade mecânica e não possui funcionalidade química tal qual o polímero (TAI et al., 2013).

Sistemas de liberação controlada de fármacos buscam aumentar a eficiência dos tratamentos promovidos por estes agentes e assim reduzir os efeitos colaterais causados pela presença do agente ativo. Tal tipo de abordagem tem sido desenvolvida a partir de sistemas formados por materiais tanto orgânicos quanto inorgânicos e estruturados em várias escalas, dentre elas a do nanomateriais (RAFI et al., 2016). Sílica mesoporosa tem se mostrado altamente biocompatível e, além disso, também demonstra uma alta capacidade de encapsulamento de fármacos. Entretanto, a liberação desses fármacos deve ser controlada por um material sensível ao meio, o que é conduzido por polímeros sensíveis que otimizam a adsorção e liberação destes. A combinação da sílica a polímeros sensíveis permite a formação de sistemas mais eficientes, podendo levar a tratamentos menos danosos de alta especificidade contra massas tumorais (KAMACHI et al., 2016).

2 OBJETIVOS

Realizar uma revisão bibliográfica que possibilite a produção da sílica mesoporosa *Santa Barbara Amorphous Number 15* (SBA-15) e híbridos orgânicos-inorgânicos com incorporação do polímero Poli((N-isopropilamida)-co-(ácido metacrílico)) (P[(N-iPAAm)-co-(MAA)]) visando a possibilidade de emprega-lo em sistemas de liberação controlada de drogas.

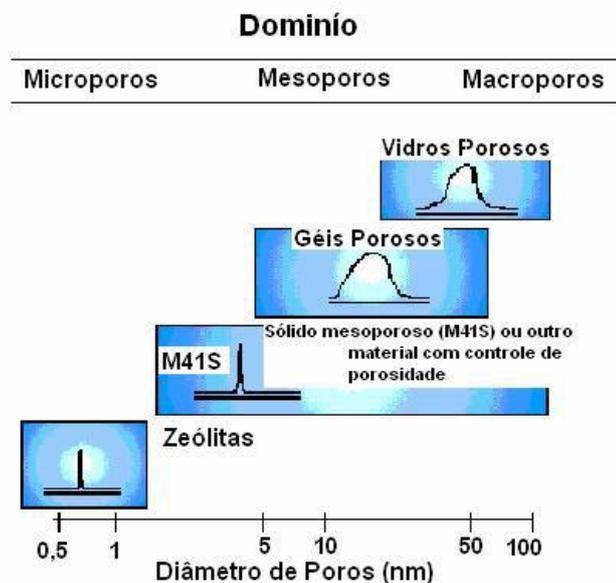
O material híbrido desenvolvido é o SBA-15/P[(N-iPAAm)-co-(MAA)]. Após a incorporação do polímero à estrutura da sílica, o material é caracterizado por espectroscopia na região do infravermelho por transformada de Fourier (FTIR), microanálise elementar (CHN), microscopia eletrônica de varredura (MEV), microscopia eletrônica de transmissão (MET), espectroscopia no ultravioleta-visível (UV-Vis), análise termogravimétrica (TGA), análise térmica diferencial (DTG) varredura diferencial de calorimetria (DSC), adsorção de nitrogênio (BET), difração de raios X a baixos ângulos (SAXS) e potencial Zeta. Através de UV-Vis os perfis de liberação do fármaco antitumoral Metotrexato (MTX) pelo material são estudados para diferentes soluções-tampão simulando possíveis condições fisiológicas.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 Materiais Porosos baseados em sílica

Materiais porosos são divididos pela *International Union of Pure and Applied Chemistry* (IUPAC) em três classes em função do tamanho de seus poros: microporosos (< 2nm), mesoporosos (2-50nm) e macroporosos (> 50nm) (MCCUSKER; LIEBAU; ENGLEHARDT, 2003). Esses materiais podem ser naturais, como as zeólitas, ou não, como as sílicas mesoporosas ordenadas. As zeólitas são aluminossilicatos com uma estreita distribuição de nanoporos com alta uniformidade e que podem ser empregados como adsorventes ou em processos de catálise. Sua maior delimitação é o tamanho de poros, que impede seu uso em aplicações envolvendo compostos volumosos (AZEVEDO, 2014). Pode ser visto na Figura 1 o tamanho de poros e sua distribuição para esses aluminossilicatos, bem como de materiais com tamanhos de poros maiores.

Figura 1 - Tamanho e distribuição de poros de materiais em diferentes faixas de porosidade.



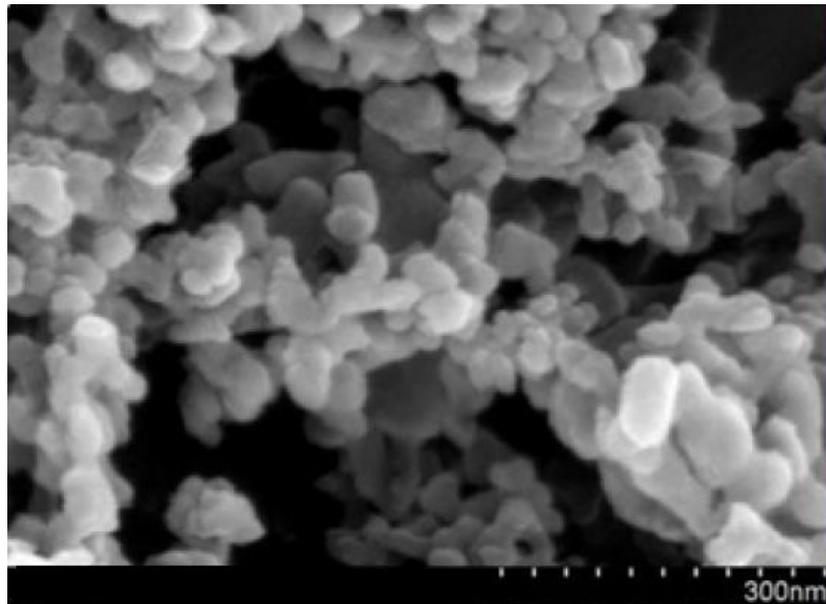
Fonte: AZEVEDO, 2010.

Dentre os materiais com poros maiores que as zeólitas, se encontram as sílicas mesoporosas ordenadas. Essa classe de sílica foi descoberta em 1992 e, desde então, esses materiais vêm sendo pesquisados e utilizados como peneiras moleculares. Essa nova técnica de síntese foi baseada em longas cadeias de surfactante, que se organizam e ditam a morfologia estrutural obtida (NASCIMENTO, 2014). Além da estrutura ordenada com

simetria bidimensional, esses materiais também possuem poros irregularmente dispersos nas paredes (PIKUS et al., 2010). Materiais macroporosos típicos são vidros porosos típicos, como aqueles formados por sílica adicionada de óxido de vanádio, estanho e misturas de óxidos de titânio e estanho ou titânio e vanádio (MAURICIO; ALVES, 2010).

Além de em estruturas ordenadas, a sílica também é passível de ser sintetizada em morfologias não ordenadas. Exemplos típicos desse tipo de materiais são aerogéis, com aplicação meios de armazenamento de combustíveis e isolamento térmico em instalações de energia solar. Esse tipo de material é tradicionalmente obtido por polimerização em processos sol-gel a partir de alcóxidos. Sua morfologia pode ser distinguida na Figura 2 (SARAWADE et al., 2012). Dentre suas principais propriedades, tendo em vista suas aplicações, destacam-se sua estabilidade química, a área superficial semelhantes à das estruturas ordenadas que varia de 200 a 1000 m^2/g , a boa biocompatibilidade e, alguns casos, estabilidade hidrotérmica (COSTA, 2008; PEREIRA, 2009).

Figura 2 - Microscopia eletrônica de varredura de aerogel de sílica.



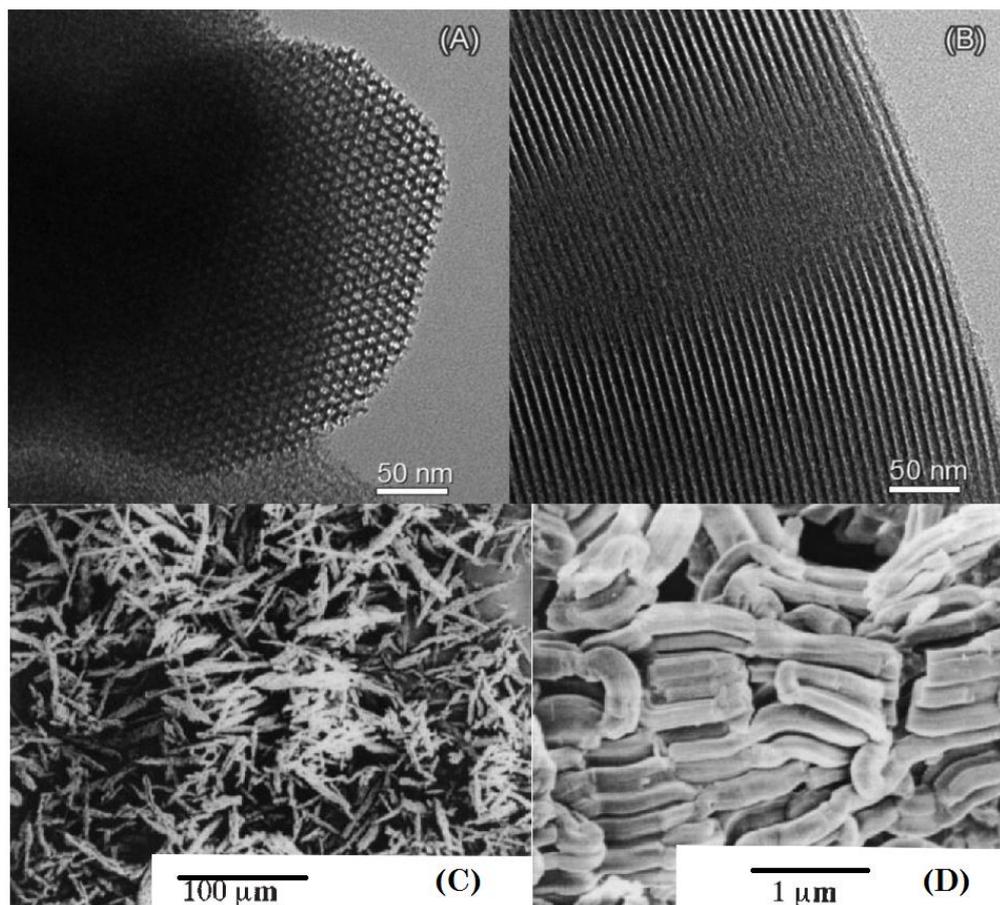
Fonte: SARAWADE et al, 2012.

3.1.1 Sílica Mesoporosa

A sílica mesoporosa SBA-15 é um material com uma história curta quando comparada a outros materiais, sejam eles mesoporosos ou não. As primeiras amostras sintetizadas a terem seus resultados publicados datam de 1998 (ZHAO et al., 1998). Desde então vêm recebendo

muita atenção tanto da área de ciência dos materiais quanto da química, onde pode ser empregada como suporte para nanopartículas catalisadoras. Suas propriedades mais interessantes são sua rota de síntese direta, estrutura ordenada em grupos de simetria $p6mm$ (PIKUS et al., 2010), alta área superficial e tamanho de poros com distribuição estreita e controlável. Além dos poros primários, a SBA-15 também apresenta poros secundários que atravessam suas paredes, conectando os poros primários. Essa formação é inerente ao processo e pode ser estimulada pela adição de polímeros como o Poli(Vinil álcool) (PVA), que são degradados na calcinação, aumentam a área superficial total e não afetam os poros principais (ZHU et al., 2013). Nesse material observa-se uma estrutura vermicular associada aos poros ordenados, conforme se vê na Figura 3.

Figura 3 - Microscopia Eletrônica de Transmissão (a) e (b) Microscopia Eletrônica de Varredura (c) e (d) da Sílica Mesoporosa SBA-15.



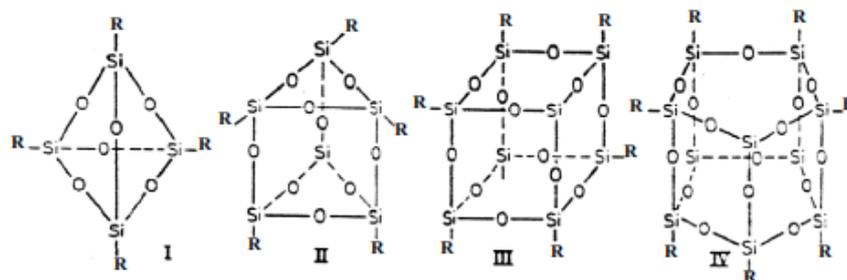
Fontes: (a) e (b) (XU et al., 2015) e (c) e (d) (ZHAO et al., 1998)

Uma vantagem da SBA-15 sobre outros materiais mesoporosos à base de sílica é sua maior estabilidade hidrotérmica. Essa propriedade provem de uma maior espessura das

paredes desse material em comparação aos materiais mesoporosos mais tradicionais formados por surfactantes catiônicos, como a *Mobil Composition of Matter – 41* (MCM-41), por exemplo (ZHAO et al., 1998). Essa propriedade associada à alta área superficial é o que permite o emprego do material como suporte para nanopartículas catalíticas (ZHU et al., 2013).

Além da sílica mesoporosa, há outros materiais baseados silício e oxigênio na que podem se encontrar na mesma faixa de tamanho de poros, os Poliedro Oligo Silsequioxanos (POSS), sobre os quais o interesse cresce baseado em suas perspectivas de aplicação em nanocompósitos. POSS são oligômeros de organossilicatos tridimensionais formadas por esqueletos poliédricos de silício-oxigênio que, nos vértices, possuem grupos siloxanos que possibilitam a ligação de substituintes orgânicos ou inorgânicos. Sua maior particularidade é apresentar comportamento termoplástico aliado à indefinição de seu comprimento de cadeia e à baixa massa molar. As estruturas distintas de POSS diferem pela quantidade de átomos de silício e oxigênio em sua estrutura cíclica, mas mantendo sempre a mesma estequiometria da fórmula geral $(\text{RSiO}_{1,5})_n$, $n \geq 4$, $(n/2)$ E IR, conforme ilustrado na Figura 4 (COSTA, 2009). Como os POSS são sintetizados com grupos reativos, esses sítios podem atuar como sítios de reação para funcionalizações diretas ou indiretas ou para início de polimerizações radiculares. A possibilidade de se ter diferentes moléculas nas extremidades do POSS permite que suas propriedades sejam adaptadas às condições de uso do material (KAMACHI et al., 2016).

Figura 4 - Estruturas de Silsequioxanos em gaiola com $n=4, 6, 8$ e 10 .

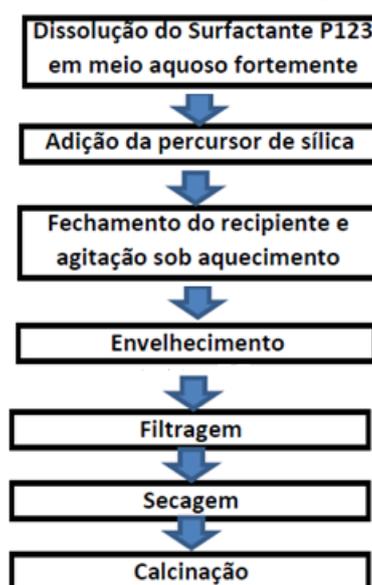


Fonte: COSTA, 2009.

3.1.2 Obtenção de Sílica Mesoporosa

A obtenção desses materiais pode ser dividida majoritariamente em três etapas distintas e consecutivas. As etapas são a formação da estrutura micelar, o envelhecimento e calcinação. Todos os procedimentos experimentais da obtenção da SBA-15 são descritos na Figura 5 na forma de um fluxograma explicitando a subsequência das etapas de síntese. A formação da estrutura micelar se inicia na dissolução do surfactante Polietilenoglicol-bloco-polipropilenoglicol-bloco-polietilenoglicol (P123) em ácido clorídrico. O envelhecimento se inicia na adição do Tetraetil ortossilicato (TEOS) e se estende até o fim da incorporação do mesmo à estrutura micelar. Após filtragem e secagem, o material é finalmente calcinado para que os compostos orgânicos sejam retirados, restando apenas sílica (ZHAO et al., 1998).

Figura 5 - Fluxograma de Obtenção da Sílica Mesoporosa SBA-15.

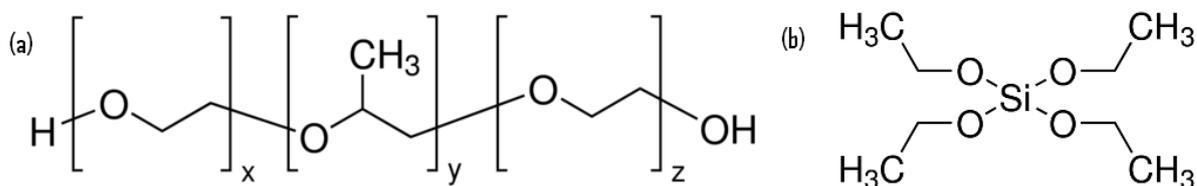


Fonte: Próprio Autor

A sílica mesoporosa, bem como outros materiais com estruturas de poros semelhantes, é formada em meio fortemente ácido ($\text{pH} \sim 1$) a partir de compostos anfifílicos copolímeros tri-bloco denominados surfactantes ou direcionadores que definem a estrutura que o material vai apresentar (AZEVEDO, 2014). As reações são conduzidas em um meio ácido já que esse agente catalisa a hidrólise do alcoxissilano, dando continuidade ao processo sol-gel quando da deposição de sílica sobre o surfactante e possibilitando ali a polimerização dos produtos dessa reação (GERMANO, 2008). A síntese é conduzida a partir da formação de mesofases,

estruturas líquido-cristalinas de moléculas anfifílicas que direcionam a polimerização de ácidos ortossílicos em um processo denominado direcionamento por cristal líquido. As diferentes estruturas dos materiais mesoporosos são reflexo das estruturas tridimensionais formadas no direcionamento por cristal líquido, sendo a micela a forma mais simples de organização (AZEVEDO, 2014). Tais compostos são copolímeros em bloco com blocos formados por duas ou mais espécies de monômeros, o que garante suas propriedades associativas. As propriedades associativas dependem do meio em que o copolímero se encontra e requer que ao menos um dos monômeros seja solúvel e um insolúvel no solvente em que se encontram para que sua estruturação seja possível (RIESS, 2003; ZHAO et al., 1998). Fatores relevantes ao material como diâmetro de poros, volume de poros, a espessura das paredes e área superficial específica são planejados e definidos nessa etapa da síntese, envolvendo o surfactante (SOUSA, 2009). O tamanho da cadeia hidrofóbica define o tamanho dos poros, mas cadeias muito longas resultam na perda do ordenamento a longas distâncias. O comprimento da cadeia hidrofílica controla a espessura da parede formada ao fim do processo, sendo que paredes mais espessas significam uma maior estabilidade hidrotérmica (AZEVEDO, 2014). Esse tipo de controle depende ainda da determinação de outros parâmetros de síntese, como temperatura, que pode variar entre 35°C e 140°C, e tempo de envelhecimento, entre 11 e 72 horas (PIKUS et al., 2010). Na Figura 6 observa-se as representações das moléculas do surfactante P123 e do organosilano TEOS.

Figura 6 - Representação das moléculas (a) P123 e (b) TEOS.

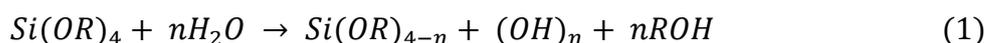


Fonte: SIGMA-ALDRICH, 2016.

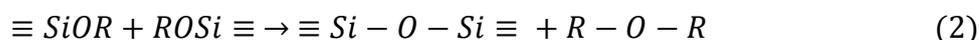
Estando a estrutura micelar formada, é introduzido o precursor de sílica como, por exemplo, o TEOS ou o tetrametilortossilicato (TMOS), que tem como função formar o material após a retirada das estruturas orgânicas pelo processo de calcinação. Esse tipo de direcionamento da estrutura depende da organização das micelas como fases líquido-cristalinas, ou seja, que mesmo em meio líquido, apresentam ordenamento análogo a sólidos cristalinos a longas distâncias. Essa maneira de se ordenar gera uma estrutura pouco dispersa

quanto à distribuição e morfologia dos poros, que se organizam hexagonalmente no caso da SBA-15. Com a retirada das estruturas orgânicas por calcinação, os poros são formados e mantidos pela sílica já polimerizada (SOUSA, 2009). As reações de formação da sílica nessas condições podem ser representadas simplificadaamente pelas etapas a seguir descritas nas Equações 1 e 2.

(1) Hidrólise do grupo alcóxido em meio ácido, o que gera grupos silanol reativos

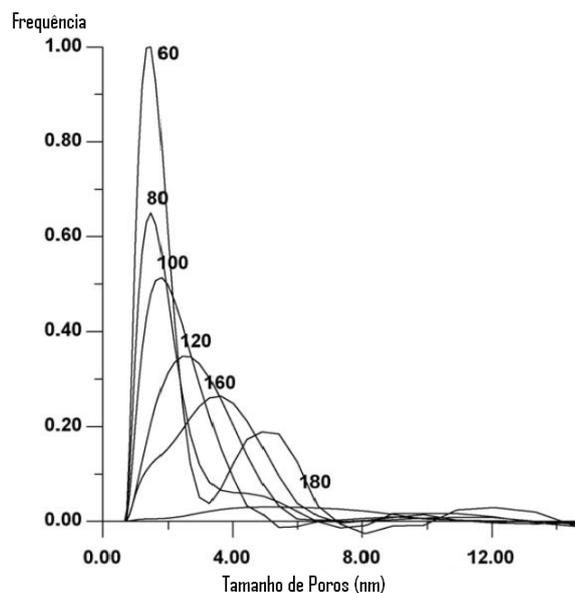


(2) Policondensação dos grupos silanol, formando o sólido



A modelagem das reações envolvidas é dificultada devido ao início das reações de condensação observado antes que haja hidrólise completa de todos os organossilanos (GERMANO, 2008).

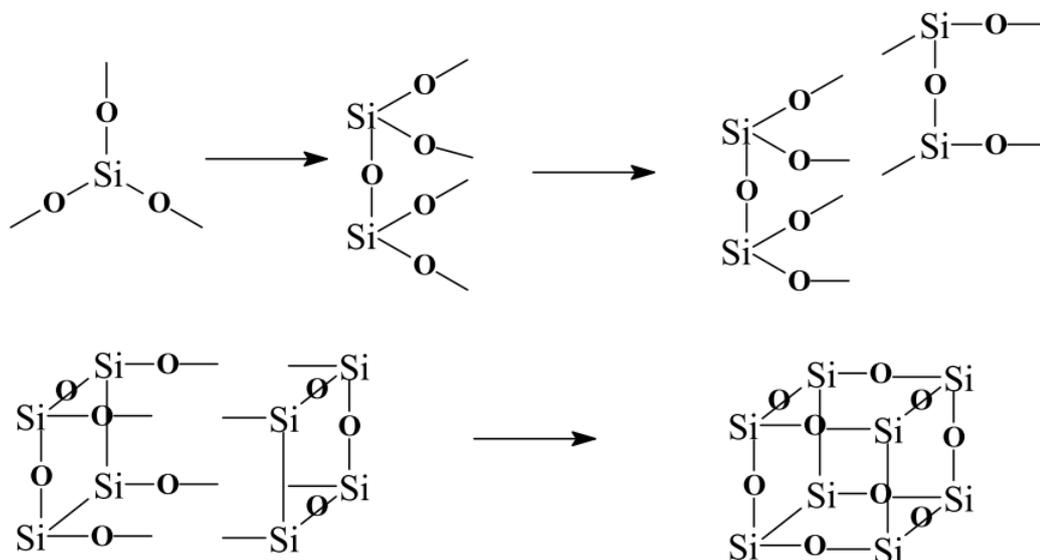
Estando a estrutura definida tanto pelo surfactante orgânico quanto pelo precursor de sílica, a etapa que se segue é o envelhecimento. O processo de envelhecimento consiste na manutenção dos reagentes a temperaturas que induzam a difusão dos precursores para dentro das estruturas micelares formadas anteriormente (PIKUS et al., 2010). Em seguida as amostras são filtradas, secas e calcinadas. Na etapa de calcinação, o surfactante é retirado da estrutura do material, que passa a ser inorgânico, conforme já demonstrado em estudos anteriores por análises de termogravimetria. O processo independe da atmosfera para certos materiais, como o SBA-15 que é o objeto de estudo desse trabalho, sendo indiferente o uso de atmosfera controlada de nitrogênio ou não (PIKUS et al., 2010). A influência da temperatura na distribuição de tamanho de poros é demonstrada na Figura 7.

Figura 7 - Distribuição de tamanho de poros em SBA-15 para diferentes temperaturas de envelhecimento

Adaptado de: PIKUS et al., 2010.

Os POSS são formados por condensação eletrolítica em emulsão, uma policondensação em solvente e a baixas concentrações do monômero. Uma reação de policondensação é uma reação em que a cadeia oligomérica ou polimérica é formada por sucessivas reações de condensação, que liberam algum composto ao fim da reação. No caso dos POSS a molécula liberada é a água, caracterizando a formação do composto como uma condensação hidrolítica. Tal reação ocorre em etapas distintas para cada etapa de formação da estrutura cíclica. Ao ser sintetizado por esse método aliado à baixa temperatura, evita-se a formação de compostos de massas molares mais altas, que teriam um comportamento mecânico e reológico próximo ao do silicone comercial. O solvente empregado pode ser tanto orgânico quanto inorgânico, sendo que o aumento da cadeia dos grupos substituintes dos siloxanos diminui a polaridade do material, aumentando sua solubilidade em solventes orgânicos apolares. O conhecimento da solubilidade é importante porque tal parâmetro determina o rendimento da reação, uma vez que os POSS são isolados na forma de cristais. Para a posterior funcionalização da superfície desse material, são conduzidas novas reações de condensação hidrolítica, possibilitando a ligação de grupos à superfície que podem potencializar, por exemplo, a capacidade de adsorção do material (COSTA, 2009; KAMACHI et al., 2016). Na Figura 8 discerne-se o mecanismo simplificado de formação dos cubos de POSS.

Figura 8 - Possível mecanismo de formação de POSS cúbico



Fonte: COSTA, 2009.

3.1.3 Perspectivas de Aplicação

Materiais mesoporosos tradicionais podem apresentar baixa estabilidade térmica, o que não é observado, por exemplo, nas amostras de SBA-15, o que permite sua aplicação em situações que demandem tal propriedade, como suporte para nanopartículas ferromagnéticas ou superparamagnéticas para magnetohipertermia (SOUSA, 2009). A magnetohipertermia consiste em aquecer uma região que não esteja saudável do corpo ao se aquecer um material contido na mesma através da aplicação de um campo magnético variável em intensidade e orientação. Essa variação na indução sobre os dipolos magnéticos, as nanopartículas, faz com que haja mudança contínua da orientação do material, o que gera calor e, com isso, o aumento da temperatura necessário à técnica. Caso as nanopartículas magnéticas sejam empregadas isoladamente, a temperatura que atingem ao serem expostas a campos eletromagnéticos variáveis é muito alta, o que danifica o tecido adjacente ao tecido-alvo do tratamento, causando a necrose de células saudáveis. A sílica mesoporosa é, então, empregada com o fim de evitar que haja sobreaquecimento na área tratada, preservando as porções saudáveis (AZEVEDO, 2014).

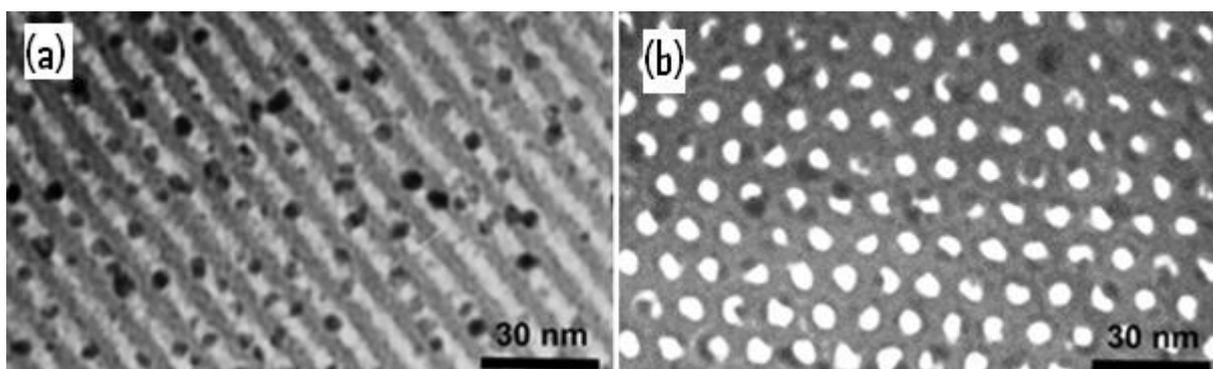
Bem como passíveis de aplicação como biomateriais, as sílicas mesoporosas também podem ser empregadas como materiais para a captura de gases nocivos, como o dióxido de

carbono (CO₂), por adsorção. A captura de CO₂ é importante para garantir seus usos industriais desempenhando a função de gaseificar bebidas, descafeinar o café, atuar como gás inerte de processo e na recuperação avançada de petróleo, sua aplicação mais usual. Outros materiais como óxidos metálicos, zeólitas e materiais carbonáceos vêm sendo utilizados para desempenhar a mesma função. A captura de CO₂ atualmente é um processo baseado em processos físicos e químicos que incluem absorção, adsorção, criogenia e/ou membranas, com a escolha do tipo de processo dependente do fluxo de gás que se deseja capturar. Os parâmetros mais importantes em um material a ser empregado na captura de CO₂ são a capacidade de adsorver esse gás, a seletividade de adsorção pelo mesmo, brandas condições de recuperação, estabilidade de adsorção-dessorção, tolerância à umidade e impurezas e baixo custo (NASCIMENTO, 2014). Adsorventes amorfos, como carvão ativado e sílica amorfa apresentam área superficial entre 200-1000 m²g⁻¹ e ampla distribuição de tamanho de poros. Os adsorventes cristalinos, conhecidos como peneiras moleculares, possuem as dimensões dos poros restritas pela estrutura cristalina, o que gera poros praticamente com o mesmo tamanho. A adsorção sólido-líquido se dá por maneira análoga à adsorção sólido gás, mas mais complexo pela presença do solvente. A influência do sólido na interface gera uma orientação das moléculas do solvente, dependente de polaridade do solvente, e a retirada das moléculas de solvente do interior dos poros do material (COSTA, 2009). A adsorção é garantida por aminas distribuídas por toda a superfície do material por funcionalização, mas esse tipo de grupamento é volumoso e apresenta dificuldade de difusão para o interior dos poros. A fim de estimular sua entrada nos poros e, com isso, a capacidade de adsorção, óxidos metálicos, por exemplo o de níquel, se apresentam como alternativas promissoras aos processos tradicionais de modificação da superfície da sílica. Isso ocorre porque tais óxidos melhoram a dispersão dos poros nesse material e permitem a aplicação como peneira molecular mesoporosa (NASCIMENTO, 2014). Ao sintetizar a SBA-15, obtêm-se uma estrutura amorfa, sobre a qual o hidrogel é depositado. Nesse caso, a única organização molecular observável se concentra no entorno dos poros e é através da qual é possível caracterizar a estrutura de poros por Difração de Raios X a baixos ângulos (SAXS) (PIKUS et al., 2010). No caso do POSS, essa estrutura apresenta organização a longas distâncias e cristaliza. Essa cristalização pode levar a uma difusibilidade mais baixa, já que esta é naturalmente mais alta para estruturas amorfas, ao menos em se tratado de duas fase do mesmo material (COSTA, 2009).

Fazendo uso da alta área superficial das sílicas mesoporosas, é possível que as mesmas sejam aplicadas em suportes de catalisadores, catalisadores esse normalmente constituídos por

nanopartículas metálicas. A atividade de catálise pode ser desempenhada por partículas de platina que podem aumentar a taxa de reação de reações de oxidação, oxidação seletiva, desidrogenação e hidrogenação tanto em meio líquido quanto em gasoso. O papel desempenhado pelo suporte do catalisador ainda não é bem compreendido e pode ser que o suporte tome parte da reação como parte do sítio ativo. No caso do catalisador depositado ser a platina (Pt) na forma de nanopartículas, o processo de deposição pode ser conduzido por três métodos distintos: (1) os íons de Pt são inicialmente adsorvidos e reduzidos à forma metálica pela ação de algum agente redutor gasoso que pode ser H_2 ou $NaBH_4$, por exemplo; (2) os íons de Pt são reduzidos à forma metálica e depois adsorvidos na superfície ou (3) incorporação de colóides Pt na sílica durante sua síntese. É importante que as nanopartículas metálicas sejam bem dispersas para assegurar sua efetividade em acelerar as reações, conforme demonstrado na Figura 9 (ZHU et al., 2013).

Figura 9 - TEM de Sílica mesoporosa SBA-15 com nanopartículas de Pt nos sentidos longitudinal (a) e transversal (b) aos poros



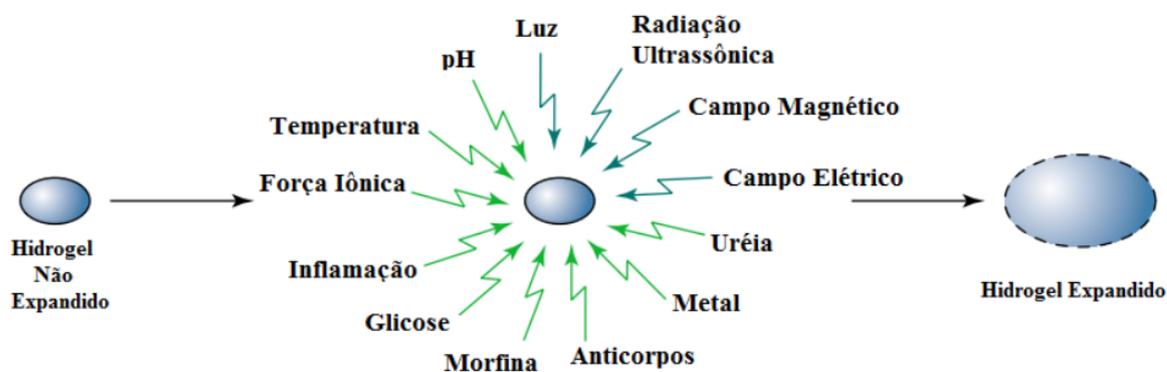
Fonte: ZHU et al., 2013.

OS POSS são interessantes devido à sua arquitetura molecular, possibilidade de funcionalização com diversos grupos, por serem ótimos materiais de cromatografia, alta porosidade dos cristais e espaço no interior dos cubos. Esse espaço no interior dos cubos permite que a molécula aja como adsorvente, podendo ser usada como material descontaminante em soluções, retirando, por exemplo, íons metálicos.(COSTA, 2009).

3.2 Hidrogéis Sensitivos

Hidrogéis são polímeros reticulados tridimensionalmente com alta hidrofiliabilidade associada às cadeias, sejam elas formadas por uma ou mais espécies de meros, traduzido em alta solubilidade em água. Mesmo com a dissolução do mero, o polímero não é solubilizado porque suas reticulações, aliadas às interações intramoleculares, impedem esse processo e fazem com que o material inche quando em contato com a água, ou seja, um hidrogel é um gel polimérico expansível em meio aquoso com alta capacidade de retenção de água (ALMEIDA, 2010). Os hidrogéis responsivos foram descobertos em 1978 na forma de materiais sensíveis à ionização, que incluem poli(vinil piridina) de caráter básico e poli(ácido acrílico) de caráter ácido (ZHAO et al., 2011) e, desde então, as pesquisas na área se intensificaram visando suas aplicações, sejam elas na área de biomateriais ou não. Já foram sintetizados hidrogéis sensíveis à temperatura, como poli[(ácido L-lático)-co-(etileno glico)-co-(ácido L-lático)] (BASU et al., 2016), à presença de moléculas específicas, como glicose sendo o agente ao qual fosfolipídeos podem ser sensíveis (CHOWHAN; YOTSUYANAGI; HIGUCHI, 1971), e a radiações eletromagnéticas, como poli(N-isopropilacrilamida-dimetilaminoetil metacrilato haleto quaternário alquilamônio-ácido metacrílico-hidroxietil metacrilato) (SALEHI; RASOULI; HAMISHEHKAR, 2015), por exemplo. Apesar dos vários estímulos possíveis, os hidrogéis mais estudados atualmente são aqueles sensíveis à temperatura e ao pH (SEEFELDT, 2014). A Figura 10 ilustra a pluralidade de estímulos que culminam na mudança de fase em um hidrogel sensitivo.

Figura 10 - Representação de estímulos que podem induzir uma mudança de conformação em hidrogéis.



Fonte: SEEFELDT, 2014.

Seu grau de inchamento, também conhecido como intumescimento, irá depender, em uma dada condição da sensibilidade dos meros ao estímulo, ao grau de reticulação do polímero e, para copolímeros, da proporção entre os meros (AOUADA et al., 2009). Seu ponto máximo de expansão é caracterizado pelo ponto onde seu potencial químico se iguala ao da água e os meros são dissolvidos, quando prevalecem as interações material-solvente às interações material-material. Caso haja a presença de alguma espécie portadora de força iônica em solução na água, a variação na energia livre do sistema como um todo passa a ser diferente, com um novo mínimo. Esse mínimo identifica o ponto de intumescimento máximo para essa condição, quando não só o polímero e a água estão em equilíbrio, mas as cargas iônicas também (SEEFELDT, 2014; SOUSA, 2009).

As propriedades químicas do hidrogel são determinadas concomitantemente por suas cadeias poliméricas, grupos laterais a essa cadeia e agentes reticulantes empregados (SEEFELDT, 2014). As propriedades físicas, por sua vez, dependem da densidade de reticulações, como seria esperado para um elastômero ou outras classes de termofixos (CANEVAROLO JR., 2006; SEEFELDT, 2014).

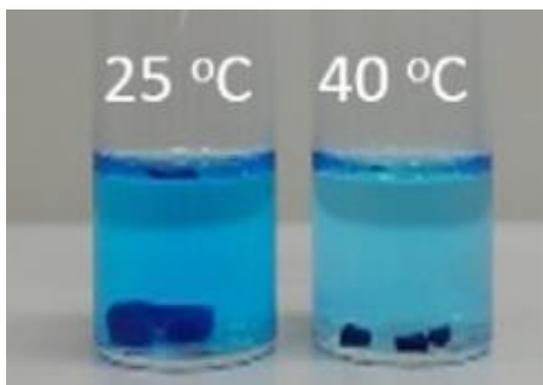
Hidrogéis podem ser classificados em função de suas características constitucionais. Quanto à reticulação, há três tipos de definições possíveis. A primeira é a classificação como géis químicos, em que a reticulação observada é química, o que significa que há ligações covalentes entre as cadeias. A classificação seguinte é como gel físico, no qual as reticulações observadas são de cunho eletrostático intermolecular, como ligações de hidrogênio ou forças de Van der Waals. A última classificação compreende os géis antropológicos, nos quais observa-se a reticulação por emaranhamentos ou por domínios cristalinos na cadeia (SEEFELDT, 2014).

Para os géis responsivos, uma das propriedades mais importantes é a reversibilidade da mudança de conformação, garantindo longa vida-útil e confiabilidade em uso, o que é observado quando a mudança de fase não traz prejuízos à estrutura do material, permitindo seu uso seriado (ALMEIDA, 2010; SEEFELDT, 2014). Quanto a estes mecanismos de mudança de conformação, a contração é percebida quando a força das ligações de hidrogênio entre as cadeias supera a interação dos monômeros, ionizáveis ou não, com o solvente, no caso a água. A temperatura em que essa transição define a temperatura inferior de solução crítica (*Lower Critical Solution Temperature* - LCST) ou a temperatura superior de solução crítica (*Upper Critical Solution Temperature* - UCST). Um hidrogel termossensível com

LCST se encontra intumescido até uma certa temperatura e contraído para temperaturas mais altas e processo inverso se observa em polímeros com UCST, contraídos abaixo de uma dada temperatura e intumescidos acima desta (DROZDOV; SANPOREAN; CHRISTIANSEN, 2015). Na Figura 11 identifica-se os hidrogéis nas condições expandida e contraída quando abaixo e acima de LCST, respectivamente. Essas mudanças de fase no mesmo estado de agregação são definidas por uma transformação de segunda ordem identificada pela mudança na inflexão em um gráfico de análise térmica de *Differential Scanning Calorimetry* (DSC). O mesmo tipo de transformação é visto para o início do fenômeno da supercondução em supercondutores e na Temperatura de transição vítrea (T_g) para polímeros (G. W. H. HÖHNE, 2003).

Fonte: KAMACHI et al., 2016.

Figura 11 - Hidrogéis termossensíveis nas condições expandida e contraída para diferentes temperaturas



As transformações hidrofílicas-hidrofóbicas dos segmentos são modeladas a partir da teoria de Landau para transição de fases. A energia livre de um gel pode ser descrita como a soma da energia de mistura dos segmentos poliméricos e moléculas de água, a energia tensional da rede polimérica e a energia de transformação de fase dos segmentos. (DROZDOV; SANPOREAN; CHRISTIANSEN, 2015). As transições de fase descritas por Landau ocorrem em equilíbrio físico-químico em função de fatores externos, os mesmos que levam à mudança de conformação dos hidrogéis sensitivos ou mesmo de outra natureza, como a mudança de orientação de momento magnético pela aplicação de um campo magnético externo. A teoria foi originalmente desenvolvida na década de 1940 visando quantificar a supercondutividade mas, por possuir um caráter generalista, acabou por ser utilizada como modelamento matemático em física da matéria condensada, assim como para relatar o comportamento de estados ordenados e não somente a transição entre estados ordenados e

não-ordenados. São raras as transições de fase que podem ser calculadas com exatidão, o que não impede o emprego da mesma teoria como ferramenta de entendimento das transições que não podem ser calculadas. Dentre as transições não calculáveis, mas compreensíveis, sob domínio da teoria de Landau, estão flutuações, hidrodinâmica e elasticidade e ordem de transição de fases (OLMSTED, 2000).

A água no hidrogel é absorvida porque os monômeros estão apresentando comportamento hidrofílico e a quantidade de água absorvida é função da hidroflicidade das cadeias poliméricas e da sua densidade de reticulações. A teoria do intumescimento foi proposta por Fleury e Rehner em 1943 baseada em três fatores distintos, sendo os primeiros a entalpia de mistura e a variação da entropia promovida pela mistura do solvente com o soluto, no caso o hidrogel. O último é a variação da entropia pela mudança no número de conformações possíveis da cadeia, analogamente ao seu grau de liberdade. As primeiras variáveis da teoria em questão descrevem, então, as interações do material com seu solvente e a terceira variável quantifica a intensidade das interações do material consigo mesmo (AOUADA et al., 2009)

Materiais que absorvem água nem sempre o fazem para todo o volume de líquido pelo mesmo mecanismo. É possível, em materiais cerâmicos, que haja até quatro tipos diferentes de água absorvida, dentre elas as águas de plasticidade e estrutural (RICHERSON, 2005). Especificamente para os hidrogéis, observa-se a absorção de dois tipos de água: a água ligada, ou de ligação, e a água livre. A água ligada é dividida entre duas classes distintas, a primária e a secundária. A água de ligação primária, se refere às primeiras moléculas a difundir para o interior da estrutura e se ligarem aos grupos mais hidrofílicos. A seguinte, água de ligação secundária, é aquela absorvida após a hidratação dos grupos hidrofílicos, quando os grupos hidrofóbicos são expostos e começam a interagir com a água. As duas em conjunto são denominadas água de ligação total. Por fim, a água livre é absorvida. Essa água, por osmose, se movimenta para o interior do hidrogel a fim de equilibrar as concentrações das espécies químicas do polímero com suas adjacências. Por possuir reticulações, o polímero imprime uma resposta elástica compressiva, que entra em equilíbrio quando se observa o intumescimento máximo do hidrogel (SEEFELDT, 2014). Estipula-se que as próprias interações intramoleculares dos hidrogéis causem a diminuição da densidade polimérica em algumas regiões do material, estas se assemelhando a macroporos onde a água livre se aloja no hidrogel. Esse fenômeno é creditado à diminuição da energia interfacial espontânea causada pela possibilidade dos movimentos segmentais dos grupamentos laterais às cadeias

poliméricas amorfas a partir de uma dada temperatura característica a cada material ou pelo aumento da mobilidade da cadeia amorfa como um todo, o que normalmente é identificado em ciência dos polímeros como a T_g desses materiais (CANEVAROLO JR., 2006; DONG; HOFFMAN, 1991).

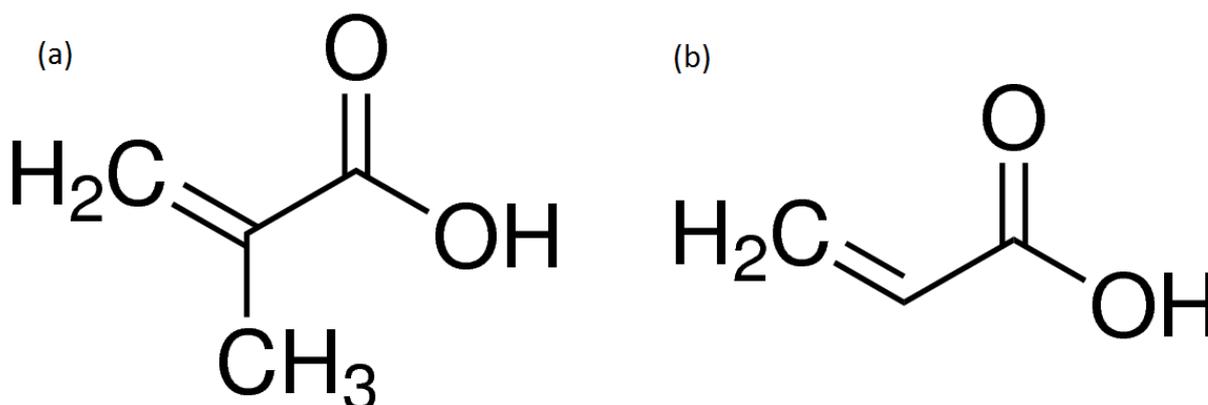
Seu mecanismo de liberação, seja ela de água ou de moléculas absorvidas, pode ser baseado em diferentes princípios, dentre eles a difusão, o mecanismo de bomba osmótica ou a degradação da cadeia polimérica. As teorias que governam esses mecanismos de liberação são, respectivamente, as leis de Fick para a difusão, a pressão exercida pela hidratação e a cinética de degradação do material. A determinação matemática da cinética de liberação é dada pela primeira lei de Fick se a taxa de difusão for independente do tempo e pela segunda se o tempo for uma variável da taxa de difusão. A complexidade do modelo depende também de outros aspectos, como a quantidade de eixos em que a difusão é observada, se a temperatura supera a T_g do polímero modelado e a natureza e a intensidade das interações entre polímero e das espécies químicas em solução (SEEFELDT, 2014). O transporte difusional de soluto em polímeros sólidos pode se dar tanto pelos segmentos da cadeia, entre os grupamentos laterais desta, ou pelos espaços entre as cadeias que formam a rede polimérica, sendo o segundo mecanismo mais usual para hidrogéis. Logo, sabendo que entre as cadeias de uma rede de hidrogel expandida há água, se identifica um aumento da difusibilidade, e com ela da taxa de liberação de medicamentos, com o aumento da fração de água presente no hidrogel (DONG; HOFFMAN, 1991).

3.2.1 Hidrogéis pH-Sensíveis

Hidrogéis pH-sensíveis são aqueles que demonstram variações grandes de volume para variações de pH. Essa propriedade é devida à presença de grupos laterais ionizáveis, que exercem forças eletrostáticas uns sobre os outros e interagem por ligações de hidrogênio com o meio aquoso em que se encontram. Os grupos podem ter caráter ácido, como $-\text{COOH}$, ou básico, como $-\text{NH}_2$, neutro ou mesmo anfotérico. Géis anfotéricos são aqueles que assumem um caráter ácido ou básico dependente do meio a que estão expostos. A concentração dos grupos ionizáveis na rede do gel determina o grau de sensibilidade do material. (ALMEIDA, 2010; SEEFELDT, 2014). Os grupos ionizáveis que garantem a expansão e a contração dos hidrogéis pH-sensíveis o fazem por meio da substituição de íons dos grupos ou de sua retirada

(RUBIRA et al., 2009). Exemplos de géis catiônicos são o Poli(dimetilaminoetil metacrilato) (PDMAEMA), o Poli(dietilaminoetil metacrilato) (PDEAEMA), a Polivinilpiridina (PVP) (DROZDOV, 2015). Quanto aos géis aniônicos, exemplos seriam o Poli(ácido acrílico) (PAA) e o Poli(ácido metacrílico) (PMAA), estes apresentados na forma de seus monômeros na Figura 12 (SEEFELDT, 2014; SOUSA et al., 2005).

Figura 12 - Representação dos monômeros (a) ácido metacrílico e (b) ácido acrílico

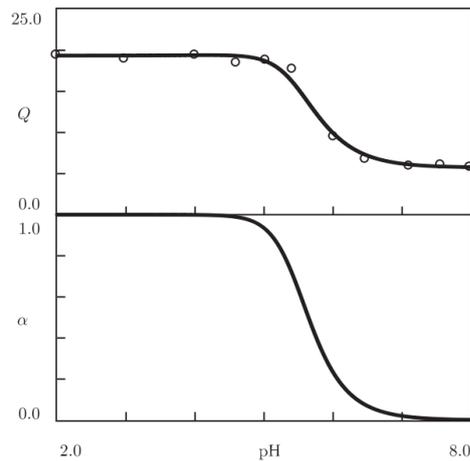


Fonte: SIGMA-ALDRICH, 2016.

Hidrogéis com caráter ácido são ionizados assim que o pH do meio passa a ser mais alto que o pK_a dos grupos ionizáveis. Para aqueles com caráter básico, um comportamento análogo é observado quando o pH do meio não excede o pK_b dos grupos ionizáveis. Todo o processo de ionização acontece como seria esperado para moléculas monoácidas ou monobásicas, mas com maior dificuldade induzida pela repulsão eletrostática exercida pelos grupos adjacentes da mesma cadeia e pelo impedimento estérico. O uso de hidrogéis pH-sensíveis não é tão estudado quanto o dos termossensíveis porque a sensibilidade observada nestes não é tão intensa. Assim sendo, uma mudança mais significativa no valor do pH do meio é necessária para que haja uma resposta apreciável (SEEFELDT, 2014). Essa resposta vai ser obtida associada à ionização dos meros, conforme representado na Figura 13, que apresenta o grau de intumescimento e o grau de ionização da Quitosana em função do pH (DROZDOV, 2015). Em casos em que a mudança no pH é mais apreciável quando se trata da condição de uso do material, como em dispositivos de liberação de drogas no duodeno, a

sensibilidade ao pH se faz mais importante já que as condições às quais o material é submetido são mais discrepantes (DONG; HOFFMAN, 1991).

Figura 13 - Medidas do grau de intumescimento (Q) e do grau de ionização (α) da quitosana em função do pH



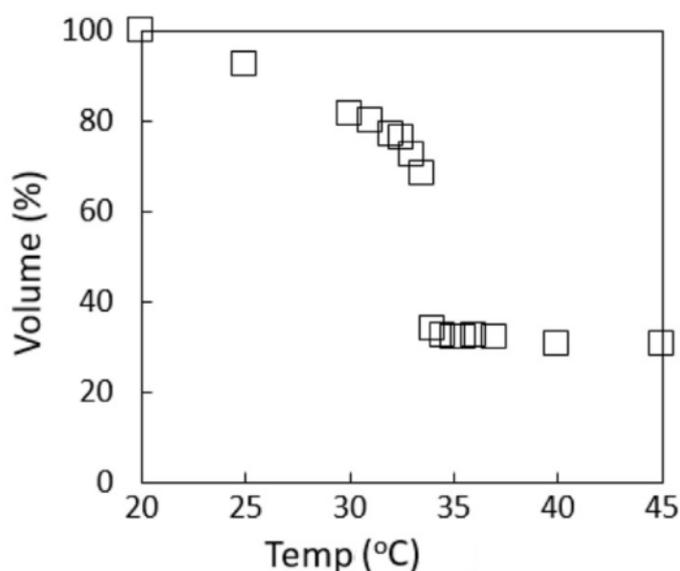
Fonte: DROZDOV, 2015.

3.2.2 Hidrogéis Termo e pH-sensíveis

Os hidrogéis termossensíveis são aqueles que têm o seu padrão de inchamento altamente influenciado pela temperatura. A razão para que esses materiais apresentem essa propriedade é a mudança brusca na solubilidade do monômero termossensível. Para uma dada temperatura cada monômero termossensível deixa de apresentar caráter hidrofílico e passa a demonstrar um caráter hidrofóbico. Em solução, o monômero tenderia a se aglomerar em uma fase distinta da água e, já como mero polimerizado, o hidrogel muda da fase intumescida para a contraída. (DROZDOV; SANPOREAN; CHRISTIANSEN, 2015). A propriedade de variar bruscamente a solubilidade é devida a algum grupamento lateral à cadeia principal do hidrogel e pode ser uma hidroxila, para o caso da metilcelulose, ou uma isopropila, no caso da N-isopropilacrilamida (N-iPAAm). A influência promovida pelo grupamento lateral pode ser baseada em hidrofiliabilidade ou mesmo em impedimento estérico, se o grupo lateral for volumoso e aumentar a rigidez da cadeia (AOUADA et al., 2009; CANEVAROLO JR., 2006). Para um melhor controle da temperatura em que a mudança de conformação ocorre, monômeros que não apresentam sensibilidade à temperatura podem ser copolimerizados aos

monômeros termossensíveis. Nesse caso, comonômeros com grupos hidrofílicos tendem a aumentar temperatura em que se observa a LCST porque aumentam a intensidade das interações com o solvente, ao passo que a adição de comonômeros hidrofóbicos tem o efeito inverso, diminuindo a temperatura em que se percebe a LCST, já que suprimem as interações com o solvente. Além disso, é importante notar que a manutenção da ionização dos meros pH-sensíveis, como em valores de pH acima do pKa de monômeros ácidos, tende a reduzir a LCST do polímero ou aumentar sua UCST, aumentando o intervalo em que o material está intumescido (DONG; HOFFMAN, 1991; SEEFELDT, 2014). Na Figura 14 são dispostos os resultados de um estudo de grau de intumescimento em hidrogéis termossensíveis mensurado a partir do volume hidrodinâmico.

Figura 14 - Volume hidrodinâmico do hidrogel PN-iPAAm em função da temperatura

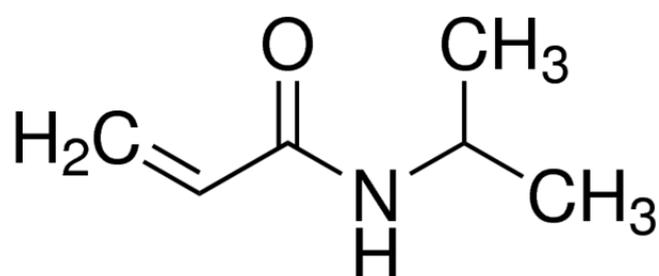


Fonte: KAMACHI et al., 2016.

O polímero mais empregado em sistemas inteligentes de hidrogéis sensitivos é o PN-iPAAm, um hidrogel termossensível com monômero representado na Figura 15. A preferência por esse polímero é observada porque o mesmo apresenta LCST próxima à temperatura fisiológica e, além disso, não apresenta citotoxicidade apreciável. (KAMACHI et al., 2016; SEEFELDT, 2014). A temperatura comumente reportada para a LCST do PN-iPAAM é de 32 °C, conforme representado pela mudança brusca no perfil de contração e intumescimento do material. A medida do grau de intumescimento é mensurada em função da temperatura

através de seu volume hidrodinâmico, sendo que no caso do PN-iPAAm não se observa quantidade apreciável de água livre na rede polimérica acima de LCST (DONG; HOFFMAN, 1991; KAMACHI et al., 2016). Os poros desse material, apesar de serem altamente dependentes da densidade de reticulações, são reportados quase que exclusivamente como pertencentes à escala nano. Comparada a uma estrutura de poros maiores, a distribuição típica do PN-iPAAm dificulta a difusão de líquidos pelo mesmo e aumenta o tempo para que o equilíbrio de intumescimento seja alcançado (DOGRU; ABDURRAHMANOGLU; KAYAMAN-APOHAN, 2015).

Figura 15 - Representação do Monômero N-iPAAm



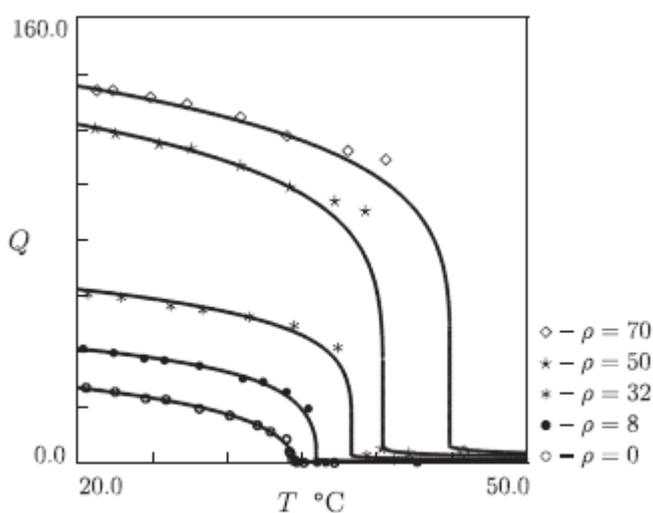
Fonte: SIGMA-ALDRICH, 2016.

Géis multissensíveis são aqueles nos quais os parâmetros de intumescimento dependem de dois ou mais parâmetros do meio em que o material está inserido, como temperatura, pH ou concentração iônica. Esses copolímeros, no caso dos termo e pH-sensíveis, são preparados pela incorporação de grupos ionizáveis à cadeia termossensível por copolimerização aleatória formando ligações cruzadas. Sabe-se que as cadeias termossensíveis provocam o intumescimento quando seus meros tem comportamento hidrofílico e a contração quando o comportamento observado é oposto, hidrofóbico (ALMEIDA, 2010; SEEFELDT, 2014). Os monômeros ionizáveis são hidrofílicos e tendem a aumentar a LCST, o que significa que o polímero interage mais intensamente com a água e, assim, se mantém estável no estado intumescido até temperaturas mais altas (SEEFELDT, 2014). Se observa um perfil de aumento da LCST diferente para cada tipo de mero pH-sensível empregado em um copolímero sensível a dois tipos de estímulo, sendo os acrilatos conhecidos por um aumento maior nesta temperatura para a mesma fração molar quando comparados a outros meros como siloxanos vinílicos (DONG; HOFFMAN, 1991).

Para polímeros termo e pH-sensíveis, é conhecida a perda de sensibilidade à temperatura com o aumento da concentração dos meros ionizáveis para uma distribuição grafitizada destes na cadeia. A uma concentração de 10% de monômeros ionizáveis grafitizados na cadeia, os hidrogéis podem parar de apresentar termosensibilidade. Isso se deve ao fato de os monômeros ionizáveis serem sempre hidrofílicos e anularem a transformação dos termosensíveis em hidrofóbicos. As interações hidrofílicas superam em intensidade as hidrofóbicas e, assim, não se observa mais uma LCST, o que significa que o material perde a capacidade de diminuir de volume, contrair, ao ser exposto a condições que induzem menor interação de seus meros com as moléculas do meio. O mesmo tipo de comportamento, no entanto, não é observado em todas as arquiteturas moleculares, não sendo identificada em meros sensíveis ao pH distribuídos aleatoriamente na cadeia principal (CHEN; HOFFMAN, 1995).

Observações conduzidas em copolímeros formados por N-isopropilacrilamida, um monômero termosensível, e acrilato de sódio, um monômero pH-sensível, mostram que o aumento da fração molar da fração iônica leva a um maior equilíbrio no inchamento abaixo de LCST, além de induzir um aumento nesse valor. Para temperatura acima de LCST, não se observa mudanças significativas com a variação da fração do componente ionizável. A Figura 16 ilustra a queda na intensidade da influência dos meros pH-sensíveis com a diminuição da sua fração molar, o que se observa pela queda no grau de intumescimento com o aumento da LCST do polímero estudado (DROZDOV; SANPOREAN; CHRISTIANSEN, 2015).

Figura 16 - Grau de inchamento [Q] em função da temperatura para diferentes concentrações de monômeros ionizáveis [p]



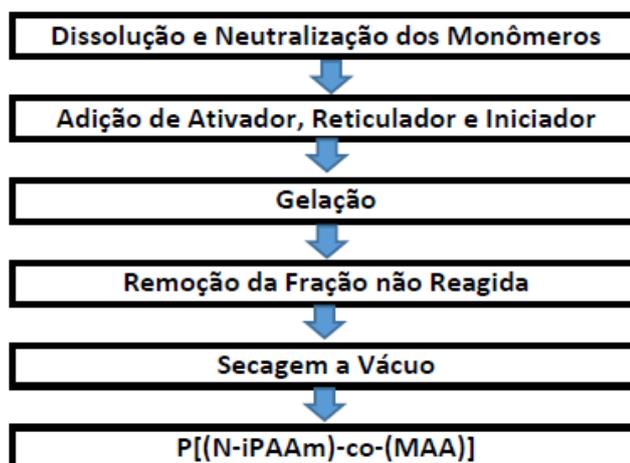
Fonte: DROZDOV; SANPOREAN; CHRISTIANSEN, 2015.

A perda de difusibilidade para a água pode ser compensada por outros fatores. Cadeias termossensíveis podem ser grafitizadas a cadeias principais pH-sensíveis, mantendo uma de suas extremidades livres, facilitando a difusão. Outra possibilidade é seu uso associado a espécies químicas também ionizadas. Tendo o monômero uma carga oposta à da espécie incorporada no mesmo, é gerado um campo de tensões compressivas no material, aumentando sua tendência a deixar a fase intumescida e contrair. Caso as cargas dissolvidas sejam opostas às do material, observa-se a tendência da LCST de se tornar mais baixa, indicando que a interação entre material e meio se torna mais intensa, mas desfavorece as interações intramoleculares predominantes na fase contraída (SEEFELDT, 2014).

3.2.3 Obtenção de hidrogéis sensitivos

Para que os hidrogéis sejam sintetizados, podem ser empregados os processos de polimerização por iniciação radicalar, com transferência de átomo ou íon, sendo o primeiro mais comum (SOUSA et al., 2005). Para que o comportamento do material como um todo seja contínuo apesar de dois ou mais meros estarem presentes na estrutura, o arranjo das cadeias deve ser aleatório, o que faz com que o polímero tenha o comportamento de um homopolímero, igual em toda a extensão do material. O uso da alternância aleatória entre os meros possibilita, também, que as propriedades do material como um todo sejam intermediárias àquelas que os homopolímeros formados por cada um dos monômeros empregados teriam, com possível ação sinérgica (CANEVAROLO JR., 2006). A Figura 17 apresenta a rota simplificada de síntese do hidrogel termo e pH-sensível P[(N-iPAAm)-co-(MAA)]. A rota se inicia com a dissolução dos monômeros a sítios reacionais onde acontece sua homogeneização com o solvente. Em seguida são somados à mistura o ativador, o iniciador e o reticulador. Após a mistura de todas as moléculas reagentes, a polimerização se inicia e a mesma é identificada pelo processo de gelação, onde os meros formam a estrutura sólida do hidrogel a partir de precursores líquidos ou dissolvidos (SOUSA et al., 2005).

Figura 17 - Fluxograma da rota de síntese do hidrogel termo e pH-sensível P[(N-iPAAm)-co-(MAA)]



Fonte: Próprio Autor.

Os hidrogéis podem ser obtidos a partir de precursores naturais, como oligossacarídeos, proteínas ou peptídeos, ou sintéticos, obtidos usualmente a partir de álcool vinílico ou monômeros acrílicos ou metacrílicos (SEEFELDT, 2014).

Em função dos diferentes parâmetros de síntese para os hidrogéis, os mesmos podem apresentar estruturas de organização distintas. Em função da natureza dos monômeros utilizados, bem como do reticulante empregado e sua concentração se sintetiza materiais distintos entre si com propriedades distintas. A presença de cargas iônicas aliada à sua distribuição e intensidade também influencia na estrutura do hidrogel obtido. As estruturas passíveis de serem formadas são a totalmente amorfa, semicristalina, supramolecular agregada por agentes hidrocoloidais ou baseada em ligações de hidrogênio (SEEFELDT, 2014).

3.2.4 Perspectivas de Aplicação

Por seu controle de resposta associado ao fato de alguns não apresentarem citotoxicidade, os hidrogéis vêm sendo estudados tendo em vista aplicações como aparatos biomédicos, portadores em sistemas de liberação de drogas (DDS), mecanismos de adsorção de proteínas e peptídeos, scaffolds para engenharia de tecidos e filtros e membranas seletivas (DROZDOV; SANPOREAN; CHRISTIANSEN, 2015; SEEFELDT, 2014). O interesse em hidrogéis visando a indústria farmacêutica é em razão da alta concentração de água em seu

interior, quando expandido, de seu comportamento mecânico semelhante ao de tecidos naturais e de sua biocompatibilidade. A biocompatibilidade desse tipo de material tem cunho termodinâmico, uma vez que a água presente em sua estrutura diminui a energia livre interfacial, diminuindo a tendência a reações biológicas indesejadas causadas pela desnaturação de proteínas presentes no meio fisiológico. A sensibilidade ao pH para sistemas de DDS é de suma importância pela diferença que se observa entre o pH de regiões saudáveis do corpo e o de fluidos intersticiais de tumores e inflamações (SEEFELDT, 2014; ZUSTIAK; LEACH, 2010).

Além disso, estudos indicam seu possível emprego em sistemas de liberação controlada de água e nutrientes para a agricultura, sensores e sistemas de purificação de água (SEEFELDT, 2014), bem como em membranas seletivas que podem atuar como transistores e que podem abrir ou fechar os poros conforme os estímulos do meio. As primeiras membranas formadas por hidrogel focavam na mudança na porosidade induzida pela mudança conformacional do material, sendo as pesquisas posteriores baseadas na incorporação de nanotubos à mesma. Essa incorporação de nanotubos pode tanto aumentar a resistência mecânica quanto diminuir a dispersividade nas dimensões dos poros, dependendo de sua dispersão no polímero. Já foram publicados trabalhos que atestam a possível aplicação de sistemas de membranas de hidrogel como dispositivos eletrônicos orgânicos, denominados *lab-on-a-chip* (EHRENHOFER et al., 2016).

No âmbito da agricultura, a maior parte do fertilizante empregado nas culturas de vegetais é perdido por volatilização e o mesmo é observado com a água, por evaporação. Os hidrogéis são capazes de absorver a água e espécies dissolvidas na mesma e liberar as molécula absorvidas a uma pequena taxa, mesmo quando sob pressão mecânica. Por esses motivos, hidrogéis vêm sendo aplicados como sistemas de liberação controlada de água e fertilizantes em plantações. Além de não permitirem a volatilização e a evaporação, esses materiais mantêm os níveis de água e fertilizantes abaixo de um valor determinável por suas propriedades. Isso evita o sufocamento da planta, reduzindo a mortalidade do plantio e aumentando sua produtividade. Os sistemas com essa capacidade são chamados de Hidrogel fertilizante de liberação lenta (SRFH). Os SRFHs podem ser sintetizados e, conseqüentemente, empregados de duas maneiras distintas. Há a possibilidade de se absorver as molécula que se deseja liberar controladamente, o que culmina em liberação sem degradação do material. Outra possibilidade é a incorporação dos fertilizantes na estrutura do material durante a síntese. A segunda maneira tem como mecanismo de liberação a degradação do material para

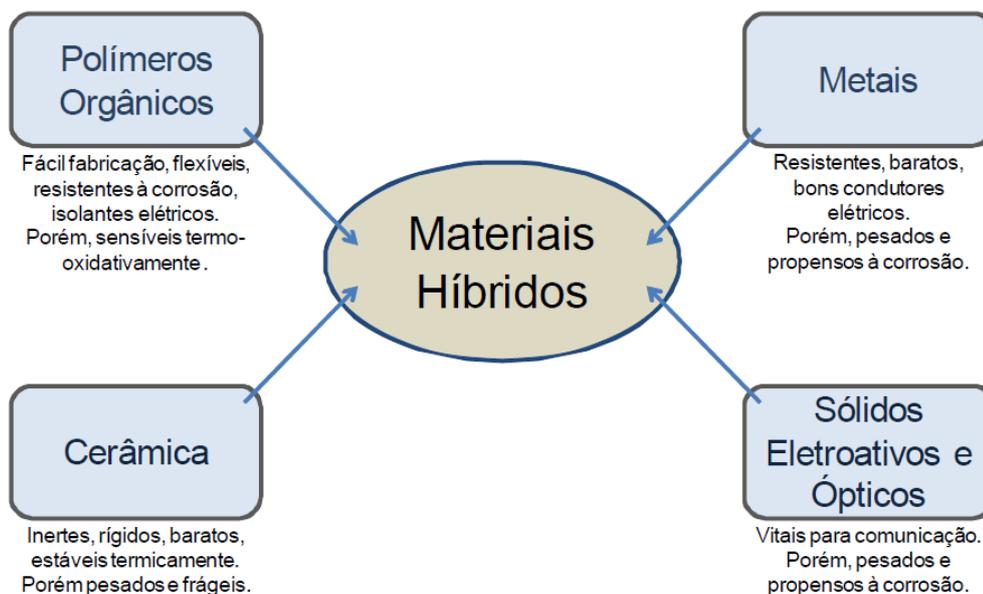
que os fertilizantes sejam liberados e se mostra mais adequada ao uso contínuo, já que não gera resíduos não-biodegradáveis em solo utilizado no plantio (RABAT; HASHIM; MAJID, 2016).

3.3 Híbridos Orgânico-Inorgânicos

Materiais compósitos são formados por duas ou mais fases distinguíveis, sendo as duas presentes em porções significativas com propriedades também significativas de cada uma das fases. As fases são quimicamente diferentes e são separadas por uma interface distinta. Tais materiais são obtidos artificialmente e empregados buscando uma combinação de propriedades, resultando em uma melhor combinação de propriedades para o compósito (CALLISTER JR., 2002). Nanocompósitos apresentam um processo sinérgico de combinação de propriedades, sejam elas óticas, térmicas, químicas, mecânicas ou de qualquer outra natureza. (SILVÉRIO, 2009).

Materiais híbridos são uma classe de materiais compósitos que se diferem dos compósitos em geral pela natureza de suas fases. Em um híbrido, uma das fases deve ser orgânica, como um polímero, e outra deve ser inorgânica, como um material metálico ou cerâmico, ou o mesmo deve ser formado por biomineralização. Seu desenvolvimento vem sendo acelerado desde a década de 1980, principalmente por pesquisas focadas em géis inorgânicos cobertos por polímeros. Entretanto, a partir do início dos anos 2000 se viu uma mudança no foco das pesquisas, que passaram a dar mais atenção a materiais com a morfologia core-shell. Ao se tratar de materiais híbridos, sempre se busca exaltar as propriedades mais importantes de um material para uma condição de uso e ao mesmo tempo suprimir as mais danosas. Tais propriedades são expostas na Figura 18, que descreve as características básicas dos materiais utilizados como parte de um híbrido (SILVÉRIO, 2009).

Figura 18 - Propriedades básicas dos materiais empregados na síntese de materiais híbridos.



Fonte: SILVÉRIO, 2009.

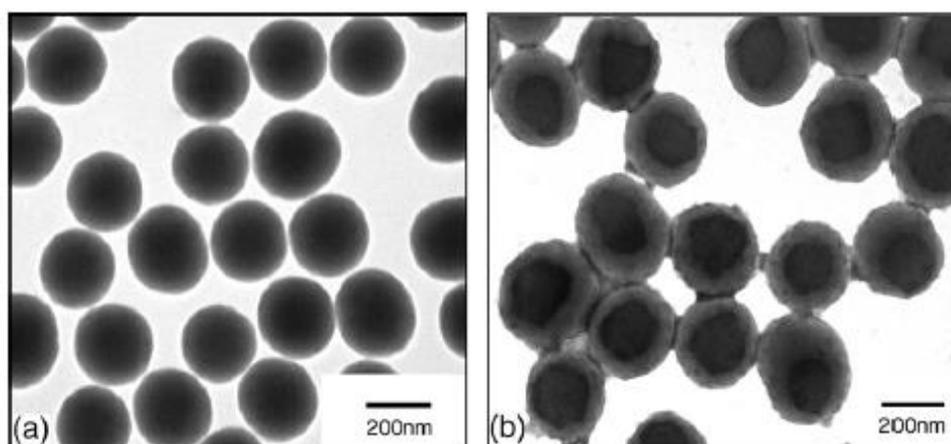
Os materiais híbridos orgânico-inorgânicos atraem pesquisas em função de sua estabilidade térmica e hidrotérmica associada à biodegradabilidade, bem como de sua resistência à abrasão (TAI et al., 2013). Em geral, a fase inorgânica é responsável por propriedades que não envolvam atividade química, como elétrica e óptica, enquanto a fase orgânica tem a função de prover propriedades que envolvam atividade química, como solubilidade e formação de filmes (ZHANG et al., 2007). Dióxido de silício, ou sílica, é comumente aplicado como fase inorgânica nesse tipo de material por suprir as propriedades mecânicas, ao passo que polímeros responsivos garantem a especificidade em uso. A preparação do material pode seguir rotas distintas, como polimerização radicalar, método sol-gel e polimerização radicalar por transferência de átomo (ATRP), ou polimerização por transferência de radical iniciada por superfície. Tais métodos nem sempre são os mais eficientes. O método ATRP quando iniciado por superfície, por exemplo, pode não ser o mais vantajoso porque requer muitas etapas de síntese, como formação do material inorgânico, modificação superficial, polimerização da fase orgânica e retirada de monômeros não-reagentes e iniciadores e reguladores organometálicos (BERGENUDD, 2011; TAI et al., 2013).

As propriedades apresentadas por um material híbrido ou por um material compósito são dependentes não só das frações relativas entre as massas, mas também de sua distribuição e da natureza e intensidade das interações entre as fases. Logo, as propriedades são funções

não somente da composição química, mas também do arranjo das fases. Ao se tratar de nanocompósitos, aqueles nos quais ao menos uma das dimensões de uma das fases é menor que 1 nanometro, as interações entre as fases passam a ser mais relevantes. Se observa esse aumento em relevância porque materiais estruturados em dimensões menores possuem maior área superficial específica, onde a interação entre as fases acontece (LEVY NETO; PARDINI, 2006).

Um exemplo de material híbrido orgânico-inorgânico é o SBA-15/P[(N-iPAAm)-co-(MAA)]. Esse material busca aliar as propriedades específicas do hidrogel termo e pH-sensível P[(N-iPAAm)-co-(MAA)] à resistência mecânica da sílica mesoporosa. Essas propriedades específicas se referem à sua capacidade de resposta ao meio no qual o material está inserido que se faz presente tanto no polímero isolado quanto no agregado à outra fase. Para isso, a polimerização *in situ* faz com que o polímero seja formado no interior dos poros e ao redor das partículas anteriormente sintetizadas. Há também materiais em que a ATRP é conduzida ao redor das partículas, formando um filme ao redor das mesmas, Na Figura 19 observa-se através de microscopia eletrônica de varredura a morfologia de partículas de sílica antes e depois da incorporação do polímero, nas quais fica evidente a presença da fase orgânica circundando a inorgânica depois da polimerização conduzida por modificação da superfície por iniciador (ZHANG et al., 2007).

Figura 19 - Microscopia eletrônica de transmissão de partículas de sílica (a) e partículas modificadas com a incorporação de PN-iPAAm.



Fonte: ZHANG et al., 2007.

3.3.1 Princípios de Interação entre as Fases

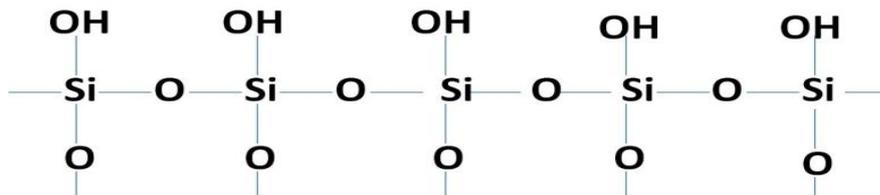
As forças atrativas que podem se fazer presentes entre as duas fases distintas do material compósito são a atração eletrostática, ligações químicas, interdifusão ou mesmo sinterização reativa. Uma maior afinidade química da fase matriz com a fase dispersa em um material compósito leva a uma melhor dispersão da segunda. Isso ocorre porque, nesse caso, se observa interações mais intensas entre as fases distintas, o que leva a uma maior área de interface entre as duas em detrimento de um volume maior agregado, como ocorreria caso a fase dispersa não interagisse bem com a fase matriz (LEVY NETO; PARDINI, 2006). Interações muito fracas entre as fases culminam em cisalhamento entre as fases justamente na interface, reduzindo a transferência de carga mecânica entre as fases, o que pode levar à falha do material solicitado abaixo das tensões esperadas (RICHERSON, 2005).

As propriedades de um material híbrido não dependem somente das propriedades dos materiais em separado, mas também da natureza e da intensidade de como suas fases interagem (AZEVEDO, 2014). A importância da interface para a determinação de propriedades, como as propriedades mecânicas de resistência ao rasgo ou à tração, aumenta quanto menor for a escala dos materiais (AZEVEDO, 2014; LEVY NETO; PARDINI, 2006). Materiais híbridos podem ter as suas fases unidas por ligações covalentes. A superfície do material inorgânico funciona como um sítio de polimerização para os monômeros que darão origem ao polímero, à fase orgânica do material. Esse processo não altera significativamente as condições de resposta que o polímero teria quando isolado (ZHANG et al., 2007).

Para a adesão entre a sílica mesoporosa e um hidrogel, deve-se fazer algumas considerações. A sílica, mesmo sendo amorfa em seu *bulk*, apresenta ordenamento em sua superfície, em um arranjo cristalino. São essas regiões ordenadas que permitem que tal material tenha sua estrutura de poros caracterizada por SAXS (PIKUS et al., 2010). Mesmo em amostras de sílica cristalina é esperado que o material não apresente as mesmas estruturas e composições no *bulk* e na superfície, como se observa em amostras de hidroxiapatita nanocristalina (JÄGER et al., 2006). As ligações na superfície são desbalanceadas, uma vez que as ligações observadas na superfície não são as mesmas que aquelas do *bulk*, conforme se vê na Figura 20. A imagem que demonstra como o silício não só se liga com o oxigênio presente na sílica como a hidroxilas na superfície, formando uma concentração de cargas

eletrostáticas, uma região polar. O entendimento dessas superfícies cristalinas define como as duas fases, orgânica e inorgânica, são capazes de interagir e se ligar (DUER et al., 2009).

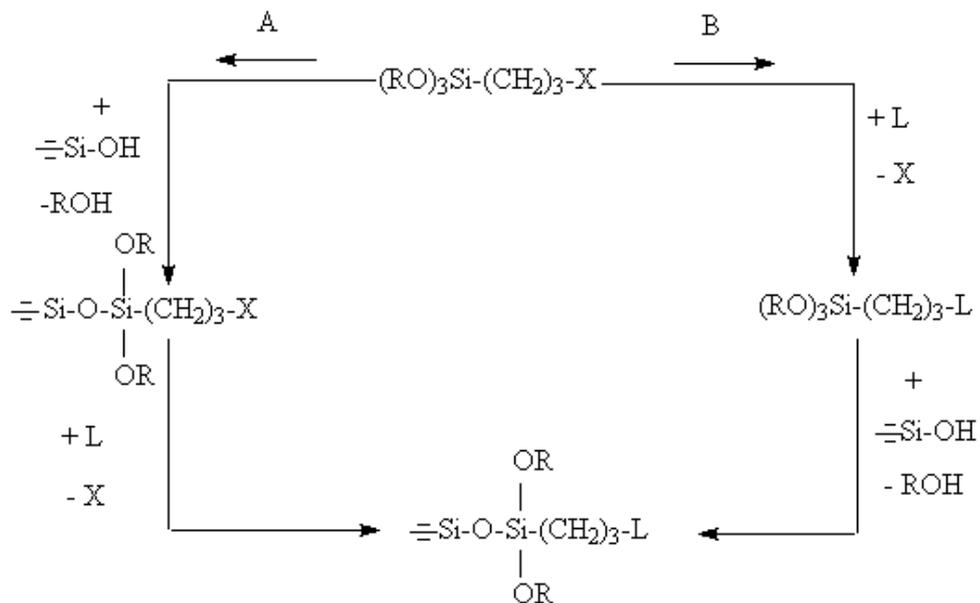
Figura 20 - Representação estrutura da sílica e sua superfície.



Fonte: Próprio Autor.

Um dos processos para promover a adesão entre as fases é a organofuncionalização. Esse processo é baseado em algum modificador de superfície contendo um grupo orgânico que se liga à superfície do material inorgânico, às hidroxilas ali presentes. Há outro grupamento orgânico na extremidade oposta da cadeia, onde a incorporação da fase orgânica acontece. O processo de imobilização por organofuncionalização para superfícies hidroxiladas é esquematizado na Figura 21 (FONSECA; AIROLDI, 2003).

Figura 21 - - Reações de organofuncionalização em superfícies hidroxiladas (A) heterogêneas e (B) homogêneas.



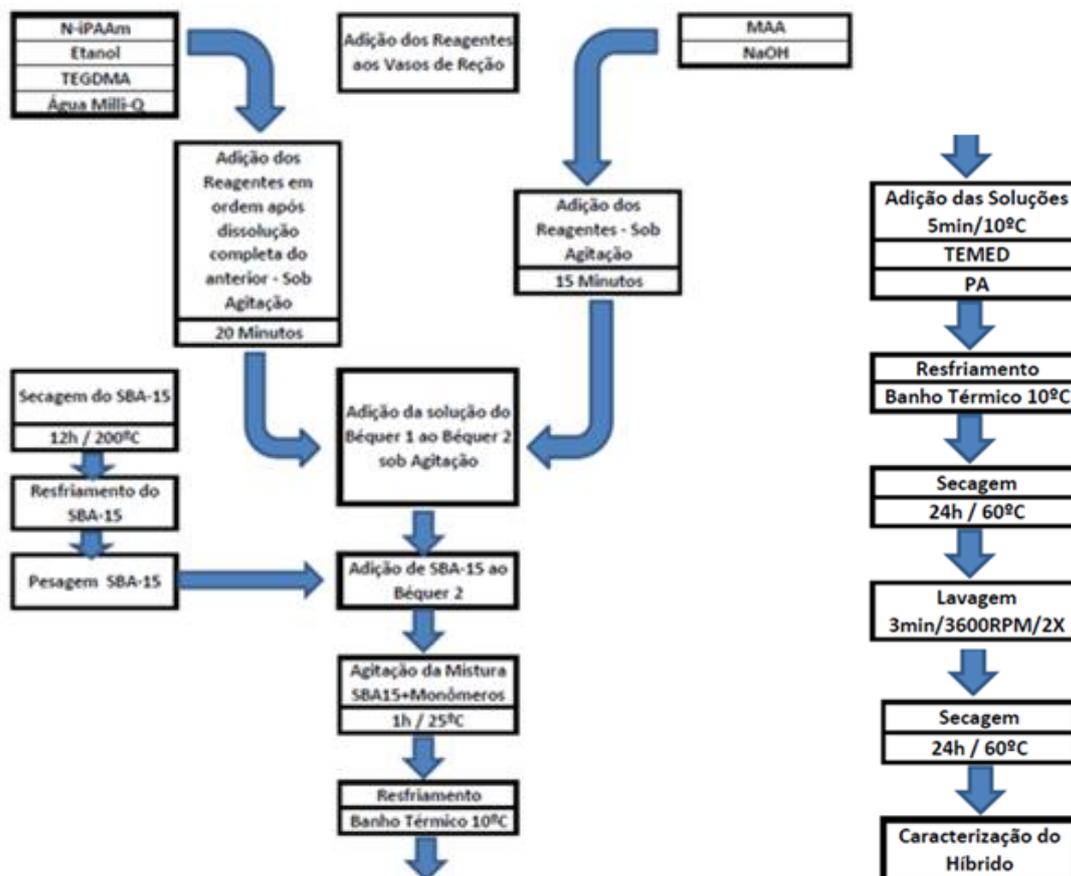
Fonte: FONSECA; AIROLDI, 2003.

3.3.2 Obtenção

A obtenção dos híbridos orgânico-inorgânicos, no caso do SBA-15/P[(N-iPAAm)-co-(MAA)], a partir dos vasos de reação contendo os monômeros, iniciador, reticulador, ativador e sílica mesoporosa previamente sintetizada e seca, sendo todos os reagentes suspensos ou dissolvidos nos solventes.

A reação de obtenção se inicia com a homogeneização dos monômeros com os solventes e com o reticulador e da neutralização dos ácidos com alguma solução de sal básico. Estando a mistura homogeneizada, adiciona-se a carga inorgânica e a nova mistura é, também, homogeneizada. À mistura formada são acrescentados o iniciador e o ativador em atmosfera inerte. A partir dessa etapa todo o vaso de reação é mantido resfriado até o fim da reação de gelação e consequente obtenção do híbrido. A Figura 22 representa simplificada as etapas descritas para a formação do híbrido termo e pH-sensível SBA-15/P[(N-iPAAm)-co-(MAA)] a partir dos monômeros N-iPAAm e MAA, do reticulante Tetraetilenoglicoldimetilamina (TEGDMA), o iniciador Persulfato de amônio (PA), o ativador *N, N, N', N'*-tetrametiletenodiamina (TEMED) e os solventes água e etanol.

Figura 22 - - Fluxograma de obtenção do híbrido orgânico-inotgânico SBA-15/P[(N-iPAAm)-co-(MAA)].



Fonte: Próprio Autor.

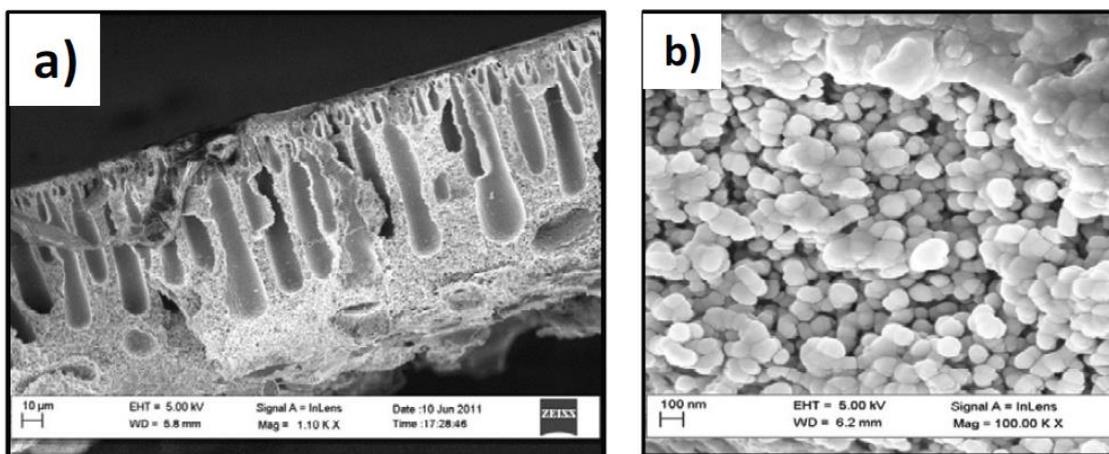
3.3.3 Perspectivas de Aplicação

Como os materiais híbridos apresentam propriedades que combinam os melhores aspectos das fases que os compõe para uma dada aplicação, os mesmos podem ser empregados em aplicações inovadoras como: membranas seletivas, dispositivos de separação e fotovoltaicos, células a combustíveis, catalisadores, materiais para liberação controlada de moléculas ativas, dentre outras. Assim sendo, sua aplicação visa suprir demandas de aplicação que materiais tradicionais não são capazes de suprir (SILVÉRIO, 2009).

A partir de materiais híbridos orgânico-inorgânicos podem ser construídas membranas para diversas aplicações, como para separação de gases, osmose reversa, nanofiltração de solventes orgânicos e pervaporação. Pervaporação consiste em um método de separação de misturas líquidas em que um dos componentes atravessam a membrana, passando para a fase

gasosa conforme o fazem. O uso de híbridos a base de sílica e polímeros reticulados para nanofiltração de solventes orgânicos aumenta a resistência mecânica do componente quando comparado àquele manufaturado a partir apenas do polímero. Os poros deixados pelas reticulações tendem a ser afetados pela pressão inerente ao processo de filtração e uma maior resistência mecânica do componente atingida pela incorporação de uma fase reforço aumenta as faixas de aplicação do material. Sistemas altamente eficientes de nanofiltração de solventes orgânicos são empregados nas indústrias química, farmacêutica e petroquímica e a incorporação da sílica ao polímero garante que a seletividade das membranas seja mantida mesmo quando a mesma está sujeita a uma diferença de pressão que a deformaria. A Figura 23 ilustra a morfologia de uma membrana polimérica posicionada sobre a sílica porosa com diferentes magnificações, demonstrando um ordenamento em distintas ordens de grandeza (GORGOJO; SIDDIQUE; LIVINGSTON, 2012).

Figura 23 - Microscopias eletrônicas de varredura da seção transversal da membrana (a) e da parte mais densa da membrana híbrida (b), em um maior aumento.



Fonte: (GORGOJO; SIDDIQUE; LIVINGSTON, 2012)

A sílica amorfa vem sendo estudada como uma alternativa em materiais para DDS graças à sua capacidade adsortiva aliada à sua biocompatibilidade. Esse material é empregado não só na liberação controlada, mas em outras aplicações biológicas como magnetohipertermia, que exigem a biocompatibilidade do material. Para esses materiais, a presença de grupos silanóis na superfície não garante uma interação forte o suficiente com o fármaco de modo que sua liberação seja controlada, então, hidrogéis são sintetizados sobre esse material para cobrir essa deficiência. Nesse caso, a sílica age como um veículo e o material que de fato controla a difusão do fármaco em função das condições do meio é o

hidrogel, que não teria resistência mecânica suficiente para ser empregado sem sua associação (SOUSA, 2009).

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Materiais

Surfactante anfifílico P123 Polietilenoglicol-bloco-polipropilenoglicol-bloco-polietilenoglicol massa molecular média $M_n=5800$, 30% polietilenoglicol e 70% polipropilenoglicol (P123) (Sigma-Aldrich) foi empregado conforme recebido. O meio ácido para a formação das estruturas micelares formadas pelo P123 e hidrólise dos silicatos foi obtido com o uso de ácido clorídrico (HCl) (FMaia Bioquímica e Química Ltda., 37%) usado conforme recebido. A fonte de sílica tetraetilortossilicato (TEOS) (Sigma-Aldrich, 98%) também foi empregada como recebida.

O copolímero foi sintetizado com a uma proporção mássica de 50/50 % entre os monômeros e 0,5% de sua massa conjunta foi empregada como razão para o agente reticulador trietilenoglicoldimetacrilato (TEGDMA) (Fluka Chemie GmbH, $\geq 90\%$), para o ativador tetrametilenodiamina (TEMED) (Sigma-Aldrich Chemistry, 99%) e para o iniciador persulfato de amônia (APS) (VETEC Química Fina Ltda., $\geq 99\%$). Para a incorporação polimérica os monômeros N-iPAAm e MAA foram utilizados sem preparação prévia, bem como o reticulador TEGDMA e o ativador TEMED. O iniciador APS teve que ser seco por 24h a 60°C antes de ser pesado e incorporado à mistura no vaso de reação por ser altamente hidrofílico e absorver água da umidade do ar.

Toda a água empregada no processo como solvente foi obtida em uma instalação de purificação que dá acesso a água deionizada (Milli-Q, 18,2 M Ω .cm-1). Etanol em grau analítico (Merck, KGaA, Darmstadt, DE) foi usado como solvente em conjunto com a água em uma proporção de 40/60 v/v.

Os ensaios de liberação conduzidos com o par MTX@SBA-15/P[(N-iPAAm)-co-(MAA)] foram realizados em membranas semipermeáveis de celulose para diálise (Sigma Aldrich, D9277) em três meios distintos, sendo uma solução SBF e duas soluções-tampão acetato 0,2M com dois valores de pH, sendo ambos meios ácidos.

4.2 Síntese da Sílica Mesoporosa SBA-15

A sílica mesoporosa SBA-15 foi obtida pelo método sol-gel em meio altamente ácido, em valores de pH de 1,2. O primeiro passo da síntese consiste em dissolver 4,0 g do surfactante P123 em uma solução de 138mL de água e 10,3 mL de HCl a 40 °C por ao menos 2h sob agitação (50 RPM), assegurando a completa dissolução do surfactante e a formação da estrutura micelar tridimensional. Após o dado tempo, 8,8 mL da fonte de sílica TEOS foram adicionados e o vaso de reação foi mantido fechado e sob aquecimento e agitação por 24 h para que o silicato fosse hidrolisado e difundisse para o interior da estrutura micelar formada pelo P123. A mistura, então, foi submetida ao processo de envelhecimento, durante o qual as amostras foram mantidas a 100 °C por mais 24 h sem agitação. Subsequentemente as amostras foram filtradas por um filme fino de celulose com diâmetro de poros de 4,5 µm e, na sequência, secas a 60 °C por mais 24h. O surfactante orgânico foi removido por calcinação em forno tubular aberto à atmosfera. Durante a calcinação tanto o aquecimento quanto o resfriamento foram conduzidos a taxas de 5 °C/min e a temperatura máxima atingida no processo foi de 550 °C, na qual o material foi mantido por 150 min. Processos semelhantes de obtenção deste material já haviam sido descritos e tal técnica já se encontra amplamente difundida (PIKUS et al., 2010; XU et al., 2015; ZHAO et al., 1998)

4.3 Síntese do Híbrido Termo e pH-sensível SBA-15/P[(N-iPAAm)-co-(MAA)]

O híbrido foi obtido por polimerização radicalar iniciada por superfície, incorporando a fase polimérica recém-sintetizada à sílica amorfa previamente preparada. Foram empregados dois vasos de reação, sendo que cada monômero foi adicionado a um deles. No primeiro vaso foram adicionados 0,250 g do monômero N-iPAAm, 9,2 µL do reticulador TEGDMA e 5 mL da mistura água-etanol empregada como solvente. No segundo, 0,246 mL do monômero MAA e 0,146 mL da solução de NaOH previamente preparada foram misturados, sendo que o segundo componente atua neutralizando o monômero ácido. Após 20 minutos de agitação em ambos os vasos, o monômero MAA já neutralizado foi adicionado à mistura do primeiro vaso de reação juntamente com 0,5g da sílica mesoporosa SBA-15 previamente seca (200 °C/12 h). Os reagentes foram mantidos sob agitação magnética por uma hora para assegurar a difusão dos monômeros para o interior dos poros da sílica e, após

esse tempo, toda a mistura foi resfriada a 10 °C. Para que a eficiência do ativador TEMED e do iniciador APS fosse mantida, o vaso de reação foi sujeito a um fluxo de nitrogênio (1 mL/min) antes e após a adição de tais reagentes. O sítio de reação onde a polimerização se deu foi mantido sob resfriamento a 10 °C em vaso hermético por mais 24 h para garantir a polimerização. Após o dado tempo a amostra foi lavada por centrifugação (3600 RPM/3 min/2 X) e seca (60 °C/24 h). O protocolo de síntese foi adaptado das práticas seguidas de outros estudos que obtiveram híbridos de sílica mesoporosa com hidrogéis sensitivos (AZEVEDO, 2014; KAMACHI et al., 2016; RAFI et al., 2016).

4.4 Ensaios de Incorporação e Liberação de MTX por SBA-15/P[(N-iPAAm)-co-(MAA)]

4.4.1 – Incorporação do MTX ao SBA-15/P[(N-iPAAm)-co-(MAA)]

Os estudos de absorção e liberação do fármaco MTX foram baseados na massa da droga presente em meio aquoso após a absorção ou durante a liberação em intervalos específicos de tempo. A massa da droga presente no material ou no meio aquoso foi calculada através dos valores de concentração da mesma medidos no UV-Vis. A incorporação se inicia pela dissolução do fármaco MTX em água seguida pela suspensão do material nesta solução. Toda a mistura é mantida em agitação por 24h até que, passado tal tempo, o material é filtrado e a quantidade da droga incorporada é quantificada a partir da absorbância medida por espectroscopia UV-Vis. A partir da absorbância medida, com o uso de curvas de calibração linearizadas do valor de absorbância de MTX dissolvido nos meios de liberação, a concentração deste composto é medida na fração passante da filtragem conforme Equação 4. Sabendo-se a concentração no líquido e seu volume total, é calculada a massa passante, que não foi incorporada como descrito em Equação 5. A massa incorporada é, então, determinada pela subtração da massa inicial pela massa passante, assim como na Equação 6. Tal massa passa a ser parte integrante do duo material+fármaco que é empregado nos ensaios de liberação conduzidos em sequência e a fração que o fármaco representa deste duo é determinada pela Equação 7, ao passo que a Equação 8 calcula quanto do fármaco o material foi capaz de incorporar. Processos semelhantes de incorporação já haviam sido conduzidos e publicados (FREITAS et al., 2017).

$$\text{Concentração} = \frac{\text{Absorbância} - A}{B} \quad (4)$$

$$\text{Massa Passante} = \text{Concentração} * \text{Volume} \quad (5)$$

$$\begin{aligned} \text{Massa incorporada} &= \text{Massa inicial} - \text{Massa Passante} \\ &= \text{Massa Inicial} - \text{Concentração} \end{aligned} \quad (6)$$

$$\text{Fração Mássica de Fármaco} = \frac{\text{Massa Incorporada}}{\text{Massa do Material} + \text{Massa Incorporada}} \quad (7)$$

$$\text{Fração do Fármaco Incorporada} = \frac{\text{Massa Incorporada}}{\text{Massa Inicial}} \quad (8)$$

4.4.2 – Ensaio de Liberação controlada de MTX por SBA-15/P[(N-iPAAm)-co-(MAA)]

A incorporação do fármaco foi conduzida em solução de MTX em água deionizada por 24h. Durante a incorporação a suspensão contendo o híbrido a uma concentração de 3,33mg/mL e o fármaco a 1mg/mL foi mantida sob agitação constante à temperatura de 25 °C, o que assegura que o polímero não foi submetido à mudança de fase do estado intumescido para o colapsado. Após a incorporação as amostras foram secas a 60°C por 24h e depois tiveram seu perfil de liberação estudado com o uso de membranas de diálise D9277 SIGMA para as 3 diferentes soluções-tampão, sendo duas delas, pH 3,5 e pH 5, soluções acetato 0,2M e a terceira uma solução a pH de 7,4 de fluido corporal simulado (SBF). em duas temperaturas diferentes para cada solução, 37°C e 42°C. A Equação 9 já foram utilizadas no estudo de incorporação de drogas e seus perfis de liberação por carregadores (ABBASZAD RAFI et al., 2016) e também foram aplicadas nesse estudo.

$$\text{Liberação de MTX (\%)} = \frac{\text{Massa de MTX no meio de liberação}}{\text{Massa de MTX incorporada ao material}} * 100 \quad [9]$$

4.5 – Caracterização

Todas as análises de caracterização foram conduzidas no Laboratório de Materiais Nanoestruturados para Bioaplicações do Setor de Nanotecnologia e Materiais Nucleares do

Centro de Desenvolvimento da Tecnologia Nuclear exceto quando discriminado outro centro onde o ensaio foi realizado.

4.5.1 – Espectroscopia na Região do Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR)

As ligações químicas presentes no material foram avaliadas por meio da Espectroscopia na região do Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR) utilizando o equipamento FTIR Nicolet 6700, Thermo Scientific operado em modo ATR, na faixa de comprimento de onda de 4000 cm^{-1} a 400 cm^{-1} .

4.5.2 – Análise Elementar (CHN)

A análise elementar quantificou os teores de carbono, hidrogênio e nitrogênio nas amostras e foi conduzida em equipamento 2400 Series II CHNS/O do fabricante PerkinElmer.

4.5.3 – Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

A morfologia das amostras foi analisada em microscópio eletrônico de varredura com emissão por efeito de campo de modelo SIGMA VP produzido pela empresa Carl Zeiss. As amostras foram previamente preparadas por dispersão em álcool etílico 95%, a suspensão foi gotejada em placas de silício e metalizadas por *Sputtering* com ouro.

4.5.4 – Microscopia Eletrônica de Transmissão (TEM)

A microscopia eletrônica de transmissão foi conduzida para análise da morfologia interna das amostras de SBA-15 e SBA-15/P[(N-iPAAm)-co-(MAA)] no Centro de Microscopia da UFMG por equipamento Tecnai-G2-12-FEI. O preparo das amostras seguiu protocolo semelhante às das amostras testadas por MEV, variando apenas o suporte onde foram gotejadas, de carbono/cobre para a TEM.

4.5.5 – Análise Termogravimétrica (TGA)

A análise termogravimétrica foi conduzida em ensaio consumindo uma massa de 3 a 4mg do material a uma taxa de aquecimento de 10/C/min até a temperatura máxima de 800°C sob fluxo constante de 50mL/min de N₂. Com a técnica em questão se avaliou a degradação térmica induzida no material e a perda de massa causada pela mesma. O equipamento Shimadzu TGA 50 WS foi empregado nos ensaios.

4.5.6 – Adsorção de Nitrogênio (BET)

A análise da adsorção de nitrogênio através do método BET foi utilizada para determinar a área superficial, tamanho de poros, volume específico de poros, volume médio de poros e a distribuição dos tamanhos dos poros e volume de poros em função de seu diâmetro em equipamento Autosorb-Quantachrome 1200. O método matemático empregado para o cálculo da área superficial foi o de Brunauer-Emmett-Teller e o tamanho e o volume de poros foram encontrados pelo método Barret, Joyner e Halenda.

4.5.7 – Difração de Raios X a Baixos Ângulos (SAXS)

A análise de SAXS foi conduzido com o intuito de se estudar a simetria de poros das amostras de sílica e do híbrido sintetizado a partir desta. As análises foram conduzidas em equipamento Rigaku Ultima IV com uma fonte de raios X de 2kW em tubo de cobre. As análises foram conduzidas entre os ângulos 2θ 0,1° e 5° a uma taxa de 0,01°/min.

4.5.8 – Potencial Zeta

O potencial Zeta das partículas de SBA-15 e SBA-15/P[(N-iPAAm)-co-(MAA)] foi medido e comparado para caracterizar cargas superficiais residuais e sua variação com o processo de polimerização. O equipamento responsável pela quantificação foi um Malvern

Instruments modelo Zetasizer Nano ZS e as análises foram conduzidas para ambas as amostras em água deionizada ($18,2\text{M}\Omega\cdot\text{cm}^{-1}$).

4.5.9 – Espectroscopia na Região do Ultravioleta-Visível (UV-Vis)

A fim de quantificar os ensaios de incorporação e liberação de MTX por SBA-15/P[(N-iPAAm)-co-(MAA)] a adsorção foi medida para soluções variando de 0,01mg/mL a 0,1mg/mL de MTX em todos os meios de liberação e, a partir destes valores, foi construída uma curva de calibração para cada meio de liberação. A liberação foi conduzida a uma concentração de 3,33mg/mL de MTX+SBA-15/P[(N-iPAAm)-co-(MAA)] em membranas de diálise D9277 SIGMA e aferida por equipamento Shimadzu modelo UV-VIS V-2550.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. - Espectroscopia na Região do Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR)

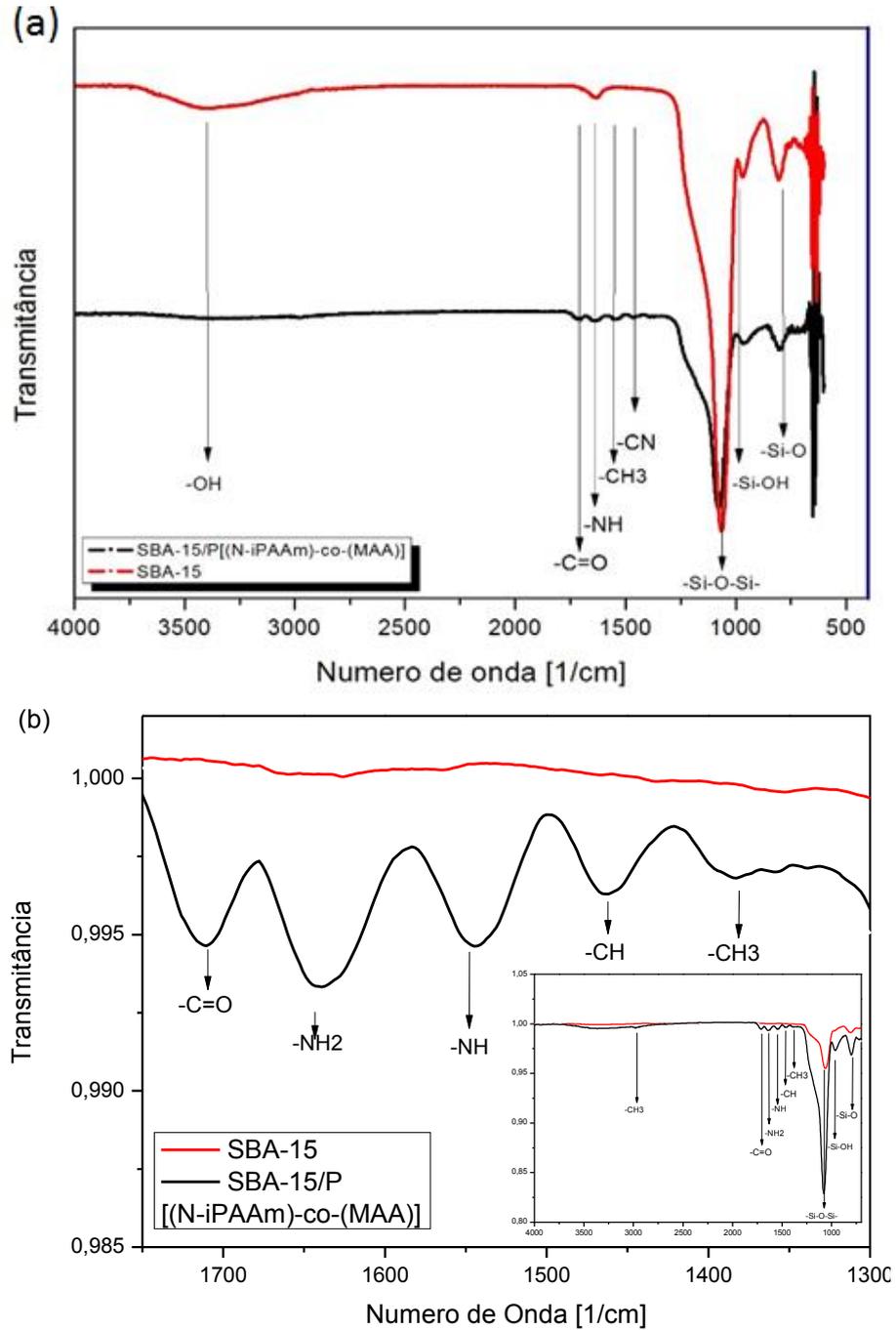
A espectroscopia por infravermelho é uma técnica de caracterização por espectroscopia vibracional que permite a identificação de parâmetros do material nos âmbitos de estrutura química, estrutura conformacional e morfológica. Indicativos das forças atômicas decorrentes de interações interatômicas também podem ser obtidos. A técnica tem como princípio de funcionamento a emissão radiação eletromagnética na região do infravermelho e a medição de sua intensidade após atravessar o material. Ligações diferentes absorvem frações distintas de radiação em comprimentos de ondas também distintos (BRUNDLE; EVANS JR.; WILSON, 1992; CANEVAROLO JR., 2006).

A absorção de radiação no infravermelho pelas moléculas se dá pela alteração do momento dipolar da mesma, baseada em deformações axiais e angulares das ligações. O encontro da radiação com frequência que coincida com a frequência vibracional de uma certa ligação faz com que a amplitude dessa vibração mecânica seja ampliada, absorvendo os fótons de infravermelho e reduzindo a intensidade da radiação transmitida. Assim, as diferentes ligações de um material criam um espectro para o mesmo, que permite sua caracterização, mesmo que qualitativa (AZEVEDO, 2014; CANEVAROLO JR., 2006).

Dentre os materiais descritos nesse trabalho, o polímero P(N-iPAAm) apresenta absorções em valores diferentes para diferentes comprimentos de onda da luz incidente, indicando presença de diferentes ligações. As amins secundárias presentes nesse hidrogel tem bandas de estiramento para valores entre 3170 cm^{-1} e 3370 cm^{-1} . As bandas características da deformação angular das ligações N-H são aquelas com valores de aproximadamente 1550 cm^{-1} . Aquelas para os valores entre 2875 cm^{-1} e 2972 cm^{-1} identificam modos de vibração de estiramento C-H de grupos CH_3 e CH_2 . Ainda para essas ligações entre o carbono e o hidrogênio, as bandas que identificam as vibrações de deformação são aquelas em torno de 1456 cm^{-1} , ao passo que as bandas de deformação das isopropilas se encontram entre os valores de 1368 cm^{-1} e 1386 cm^{-1} (SOUSA, 2009). Bandas referentes a outras ligações de interesse para esse estudo seriam aquelas referentes à ligação entre carbonos insaturados, a aproximadamente 3100 cm^{-1} , à ligação C-C entre carbonos saturados a 2850 cm^{-1} e a banda característica à ligação C=O a 1720 cm^{-1} (SEEFELDT, 2014). A técnica de FTIR foi utilizada

para avaliar se a fase polimérica estava presente no material. Tal técnica de caracterização identifica as ligações químicas presentes no material e foi considerada, nesse caso, qualitativa. Os espectros FTIR obtidos para as amostras SBA-15 e SBA-15/P[(N-iPAAm)-co-(MAA)] são exibidos na Figura 25 (a) e com ênfase aos picos referentes à fase orgânica na Figura 25 (b).

Figura 24 - Espectro de FTIR de SBA-15 e SBA-15/P[(N-iPAAm)-co-(MAA)] (a) e (b)



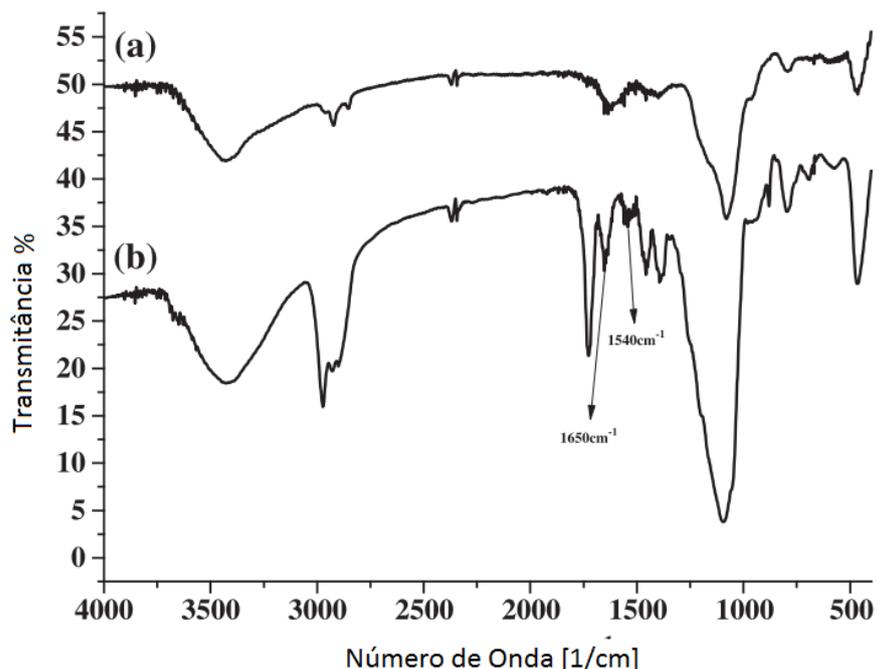
No espectro da amostra SBA-15, composta apenas pela fase inorgânica, é identificada pelo estiramento da ligação Si – O a 1100 cm^{-1} e seu dobramento a 465 cm^{-1} e pela banda característica à ligação Si-OH presentes na superfície da sílica, a 950 cm^{-1} comprovando a formação da sílica.

No espectro da amostra termo e pH-sensível SBA-15/P[(N-iPAAm)-co-(MAA)] as ligações características da sílica também foram observadas. As outras bandas identificáveis podem ser atribuídas à fase polimérica. As ligações presentes nos monômeros são apresentadas na Figura 15 para o N-iPAAm e na Figura 12(a) para o MAA. A absorção a 1360 cm^{-1} identifica a ligação C – N do N-iPAAm bem como a atenuação da intensidade observada a 1550 cm^{-1} , atribuída à ligação N – H do mesmo monômero. A ligação – CH₃, identificável no intervalo de 1370 cm^{-1} a 1390 cm^{-1} , e a ligação C = O a 1630 cm^{-1} podem ser encontradas em ambos os monômeros (TAI et al., 2013).

A comparação mostra que as bandas exclusivas à sílica estão presentes em ambos os materiais e que as ligações que identificam a fase polimérica apenas são detectadas no híbrido. A presença das ligações C-N, N-H, -C=O, -CH₃; exclusivas à fase polimérica no híbrido indica que a polimerização de fato ocorreu. As bandas referentes à fase polimérica demonstram que nem toda a massa monomérica foi perdida durante a lavagem porque parte desta reagiu e formou a fase orgânica do híbrido estudado que pode ser identificada após tal lavagem no processo de caracterização.

A Figura 26 traz resultados de FTIR de amostras de sílica antes e após a incorporação do polímero termossensível PN-iPAAm e aponta os mesmos picos referentes à fase orgânica identificados entre os números de onda de 1300cm^{-1} a 1750cm^{-1} que a amostra de SBA-15/P[(N-iPAAm)-co-(MAA)]. Tal resultado é esperado porque as ligações químicas encontradas no monômero MAA também o são no monômero N-iPAAm e, assim, é de se esperar que os picos adicionados pela polimerização sejam os mesmos para quando o processo é conduzido apenas com o monômero termossensível ou também com o pH-sensível.

Figura 25 - Espectros de FTIR de sílica (a) e de sílica incorporada de PN-iPAAm (b)



Adaptado de: (TAI et al., 2013)

A sílica pode ter outras fases incorporadas à sua superfície covalentemente por hidrólise e por condensação, sendo ambas as reações ocorrentes nos grupamentos hidroxila presentes na superfície deste material (FONSECA; AIROLDI, 2003), mas a efetividade da ligação com tais grupos não foi estudada no presente trabalho.

5.2 - Microanálise Elementar (CHN)

A análise elementar (CHN) é um método analítico baseado na oxidação completa e instantânea da amostra, transformando matéria orgânica e inorgânica em combustível. Os gases gerados por essa combustão são então levados a uma coluna por uma corrente de hélio e separados por um detector de condutividade térmica que emite sinais diferenciados para diferentes concentrações, analisando quantitativamente as amostras. Em alguns equipamentos é possível, além da quantificação das quantidades relativas de carbono, hidrogênio e nitrogênio, também a determinação das proporções de oxigênio e enxofre (JAMES; SAMUEL; WESTON, 2015).

No caso dos materiais híbridos baseados em sílica, as análises de CHN normalmente são conduzidas para atestar o sucesso do processo de calcinação, onde todo o surfactante orgânico deveria ter sido removido (XU et al., 2015). Em uma situação ideal para uma sílica mesoporosa, a única leitura acusada pela técnica seria referente aos átomos de hidrogênio localizados na superfície do material, na forma de hidroxilas. No caso do mesmo material após a incorporação da fase polimérica, o que se espera é um aumento das frações mássicas dos átomos que a técnica identifica, e que só estão presentes na estrutura do polímero.

O método CHN foi utilizado com a finalidade de medir a quantidade relativa de carbono, hidrogênio e nitrogênio que foi adicionada ao material durante a polimerização. Os resultados obtidos para as amostras SBA-15 e SBA-15/P[(N-iPAAm)-co-(MAA)] e no composto MTX@ SBA-15/P[(N-iPAAm)-co-(MAA)] e são exibidos na Tabela 1.

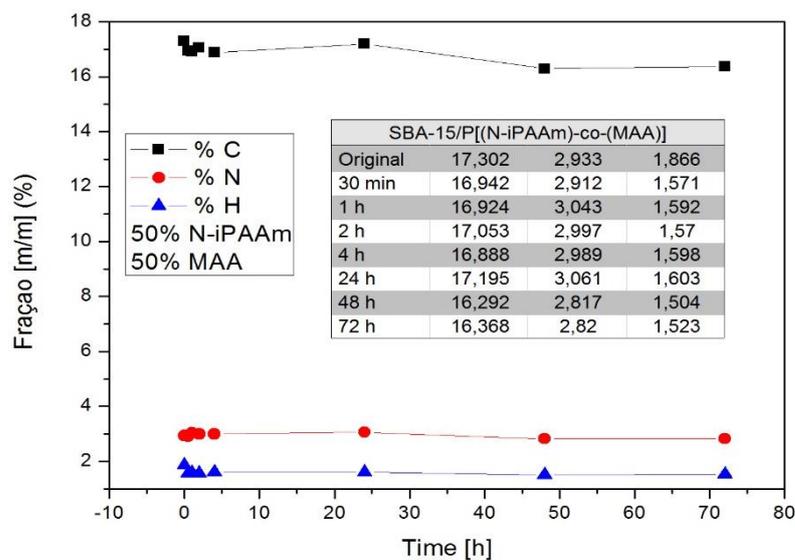
Tabela 1 - Análise Elementar de SBA-15 e SBA-15/P[(N-iPAAm)-co-(MAA)]

Material	Carbono %	Hidrogênio %	Nitrogênio %
SBA-15	0,228	1,063	-
SBA-15/P[(N-iPAAm)-co-(MAA)]	17,302	2,933	1,866
SBA-15/P[(N-iPAAm)-co-(MAA)+MTX	22,408	3,209	5,375

O carbono e o hidrogênio residuais presentes na amostra de sílica SBA-15, conforme medido, são creditados à parte do surfactante P123 não removido durante a calcinação. A amostra SBA-15/P[(N-iPAAm)-co-(MAA)] exibe um percentual em torno de 17% de carbono, que é muito maior que aquele observado para a amostra de sílica pura. O aumento observado nos valores medidos para as frações de carbono, hidrogênio e nitrogênio pode ser atribuído à incorporação da fase polimérica à sílica mesoporosa. Mesmo com a massa de monômeros tendo representado 50% da massa reacional durante a síntese do material híbrido, a fase polimérica identificada no ensaio como soma das proporções de carbono, hidrogênio e nitrogênio apenas representou 22% do total. Tal resultado indica que nem toda a massa monomérica reagiu e se ligou à sílica, mas uma parte considerável da mesma o fez. Os resultados encontrados no CHN reforçam aqueles do FTIR demonstrando que anteriormente à polimerização não havia fase orgânica apreciável associada ao material e que essa mesma fase pode ser identificada após a incorporação do hidrogel na formação do híbrido. O aumento

medido nas proporções dos três elementos analisados após a incorporação do fármaco indica que este foi incorporado ao material e ali se manteve mesmo após a filtragem. Resultados semelhantes foram obtidos para as análises de CHN já foram obtidas para a SBA-15 (THIELEMANN et al., 2011) e para híbridos formados a partir de sílicas da mesma família, em específico para a SBA-16 (AZEVEDO, 2014).

Figura 26 - Testes de Estabilidade conduzidos com SBA-15/P[(N-iPAAm)-co-(MAA)] por análise elemental



Testes de estabilidade foram conduzidos por CHN medindo-se as frações de carbono, hidrogênio e nitrogênio das amostras de SBA-15/P[(N-iPAAm)-co-(MAA)] que foram suspensas em água e mantidas em agitação a 37°C a 50 revoluções por minuto por intervalos de tempo controlados e, subsequentemente, filtradas e secas em estufa. Tal teste indica que, mesmo após ser mantido em suspensão em água sob agitação, a fase polimérica não estava sendo sensivelmente degradada. A Figura 27 mostra que não houve perda significativa de massa dos elementos carbono, hidrogênio ou nitrogênio, indicando estabilidade da fase polimérica e de sua ligação com a sílica.

5.3 - Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

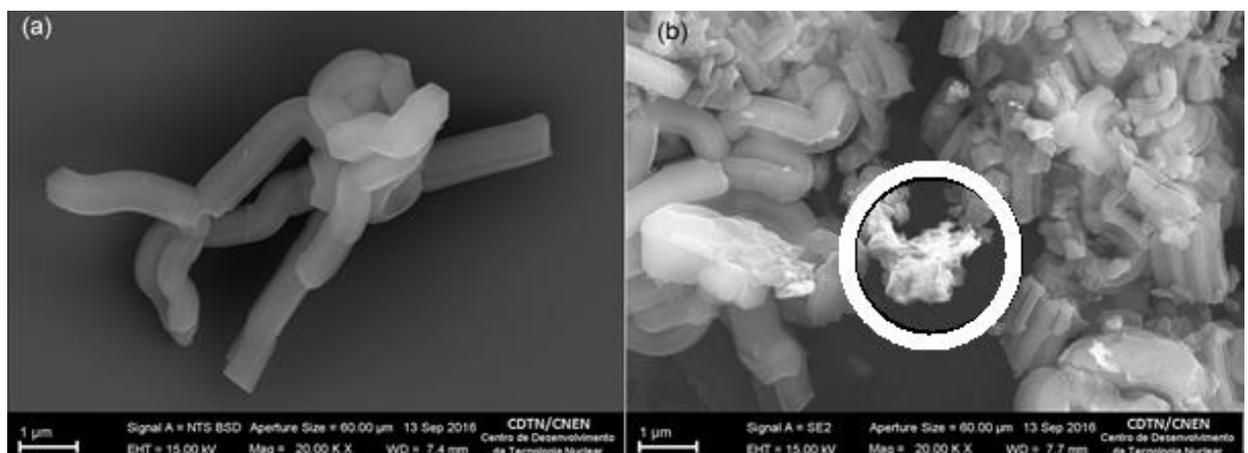
A microscopia eletrônica de varredura é uma técnica na qual um feixe de elétrons é acelerado em direção à amostra a ser analisada. Os elétrons que atingem o material causam excitação dos elétrons na eletrosfera do mesmo, o que faz com o material emita elétrons denominados elétrons secundários. Tais elétrons são identificados por detectores e, a partir deles, a imagem é formada, permitindo aumentos de até 300 000 vezes (BRUNDLE; EVANS JR.; WILSON, 1992; SCHULZ, 2014).

A preparação para o ensaio consiste da suspensão das amostras em etanol absoluto seguido da deposição dessa suspensão sobre placas de sílica específicas para o microscópio e da secagem delas ao ar. Após a secagem as amostras são metalizadas pelo processo de deposição física de vapor (PVD) *Sputtering*, o que evita falhas na formação de imagens por espelhamento causado pelo carregamento eletrostático de materiais isolantes elétricos (SCHULZ, 2014).

Essa técnica permite apenas a visualização da topografia superficial da amostra. As partículas de SBA-15 são descritas morfologicamente como formas vermiculares de dimensões compreendidas na faixa de 2-50 μ m com poros ainda menores em sua estrutura (NASCIMENTO, 2014), o que as faz impossíveis de serem morfologicamente analisadas por luz visível, cujo comprimento de onda é maior que as estruturas que se pretende analisar (SCHULZ, 2014).

A morfologia da SBA-15 e da SBA-15/P[(N-iPAAm)-co-(MAA)] foram analisadas por MEV que são exibidas na Figura 28.

Figura 27 - Imagens de MEV de (a) SBA-15 e (b) SBA-15/P[(N-iPAAm)-co-(MAA)]



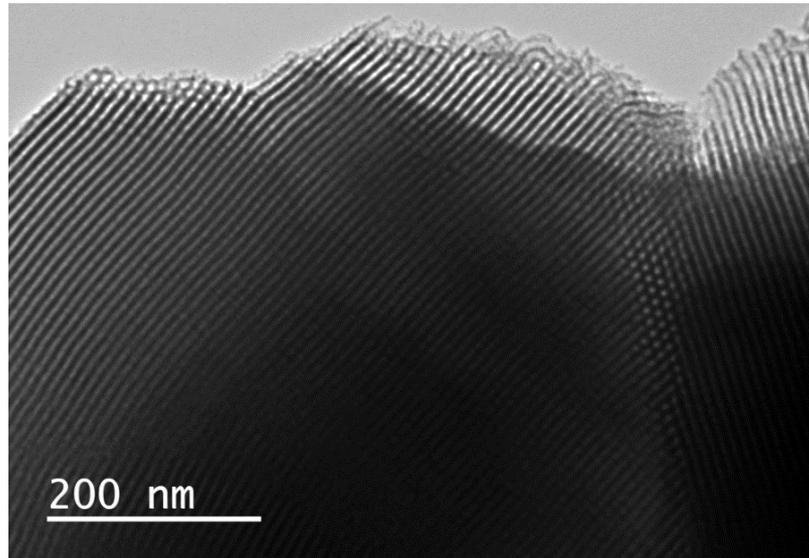
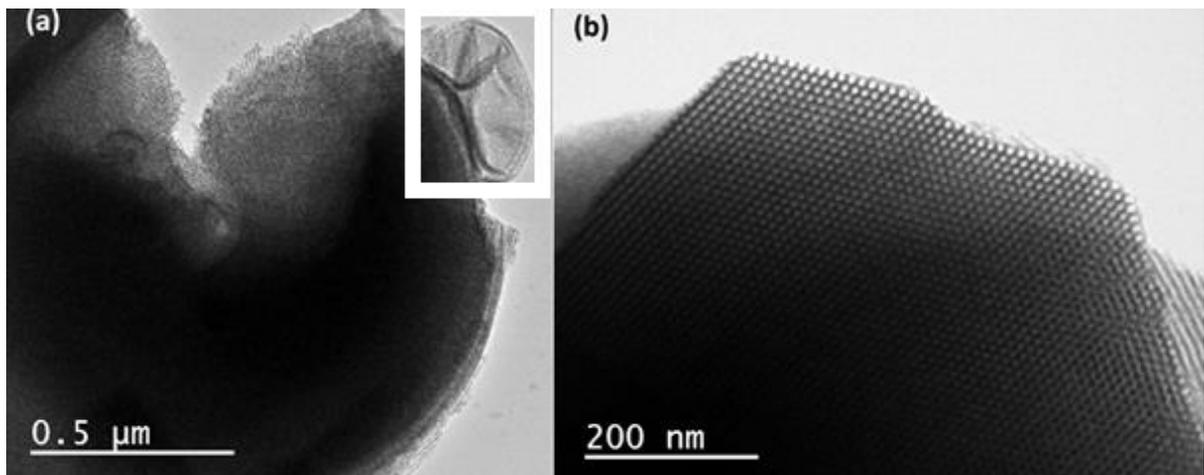
As imagens mostram que as amostras consistem de partículas vermiculares com tamanho relativamente uniforme, variando de 2 μm a 3 μm . O que difere as amostras, considerando apenas a fase inorgânica é a agregação das partículas, mais intensa para as amostras de híbrido, conforme exposto na Figura 28. A análise do híbrido também mostra que nem toda a fase polimérica foi formada dentro dos poros da SBA-15 durante a síntese de SBA-15/P[(N-iPAAm)-co-(MAA)], sendo identificável na porção externa do material na porção destacada da Figura 28 como uma fase que não apresenta a mesma morfologia vermicular que a sílica. As imagens tomadas estão de acordo já resultados já encontrados na literatura (ZHAO et al., 1998), conforme pode ser visto pela comparação com a Figura 3 (c) e (d).

5.4 - Microscopia Eletrônica de Transmissão (TEM)

A microscopia eletrônica de transmissão é uma técnica que se assemelha à microscopia eletrônica de varredura. A principal diferença entre os ensaios é a captação dos elétrons que interagiram com a amostra. Na TEM os elétrons são detectados no lado oposto ao lado em que são emitidos em relação à amostra. Isso quer dizer que os elétrons atravessam a amostra para, depois, serem detectados do outro lado (SCHULZ, 2014).

Uma análise de TEM permite que a estrutura interna do material seja visualizada. Para materiais bifásicos, como os híbridos orgânico-inorgânicos, a transmitância das duas fases ao feixe de elétrons é diferente, o que garante que as fases apresentem tons distintos na imagem formada nesse ensaio. Para materiais mesoporosos aplicados como suportes para materiais funcionais, a TEM possibilita ver a distribuição das partículas tanto em sua superfície externa quanto na superfícies de seus poros (SCHULZ, 2014; ZHU et al., 2013).

A Figura 30 apresenta a TEM da amostra de SBA-15 e ilustra sua estrutura ordenada de poros. A Figura 31 (a) e (b) consiste de imagens da amostra SBA-15/P[(N-iPAAm)-co-(MAA)] tomadas de duas diferentes orientações mostrando a fase polimérica como uma fração difusa e não ordenada destacada na Figura 31 (a) enquanto a Figura 31 (b) indicando a manutenção da estrutura de poros mesmo após a polimerização. As imagens obtidas estão de acordo com resultados previamente descritos e publicados (XU et al., 2015), conforme Figura 3 (a) e (b).

Figura 28 - Imagem de TEM de SBA-15**Figura 29 - Imagem de TEM de SBA-15/P[(N-iPAAm)-co-(MAA)] (a) e (b)**

5.5 - Análise Termogravimétrica (TGA)

A análise de termogravimetria consiste em um ensaio de aquecimento do material associado à constante aferição de sua massa. Nesse ensaio, o material é aquecido a uma taxa constante e a perda de massa da amostra que se observa durante o processo traz indícios sobre temperaturas de degradação de uma ou mais fases do material bem como a perda de água inerente ao aquecimento (HOLLER; SKOOG; STANLEY, 2009).

A análise térmica diferencial é uma extensão da TGA. Nesse caso, os dados do gráfico de TGA são tratados matematicamente de modo que a função que descreve a massa em função

da temperatura é derivada, passando a indicar a variação da massa em função da temperatura. Isso permite que a taxa com que o a massa cai seja medida e permite uma melhor interpretação sobre as reações de degradação do material que levam a essa resposta (HOLLER; SKOOG; STANLEY, 2009).

Para materiais mesoporos baseados em sílica, uma análise termogravimétrica deve identificar idealmente somente a perda de água, uma vez que o material é pouco sensível à temperatura e não há componentes orgânicos envolvidos. Partindo do mesmo material, mas com a fase polimérica presente, é esperado que se observe picos de perda de massa associados não somente à evaporação da água, como também da degradação do polímero (AZEVEDO, 2014). A Figura 32 traz o resultado da TGA para as amostras de sílica e do híbrido, ao passo que a Figura 33 ilustra a primeira derivada das curvas obtidas neste ensaio.

Figura 30 - TGA das amostras de SBA-15 e SBA-15/P[(N-iPAAm)-co-(MAA)]

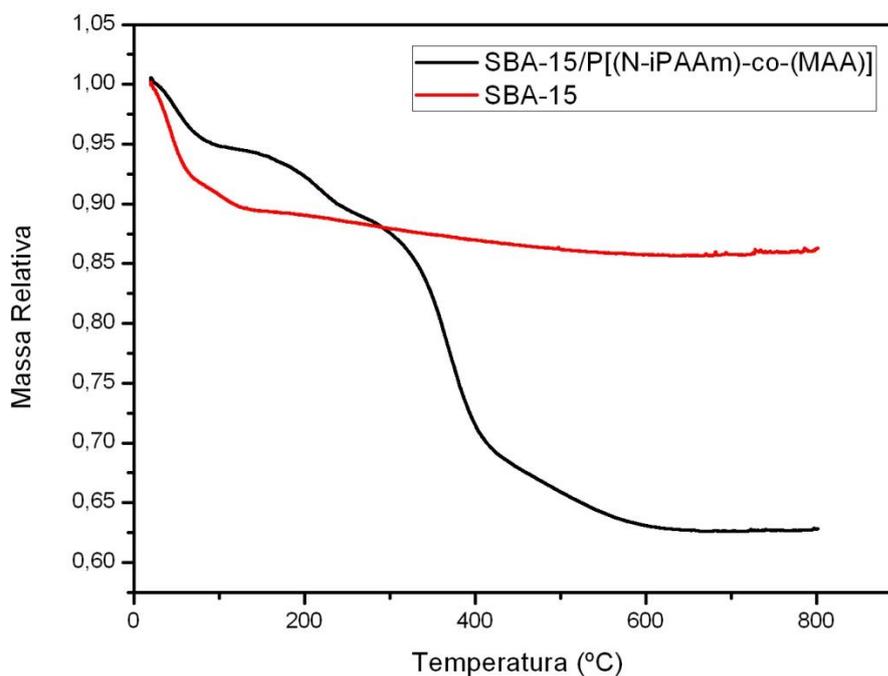
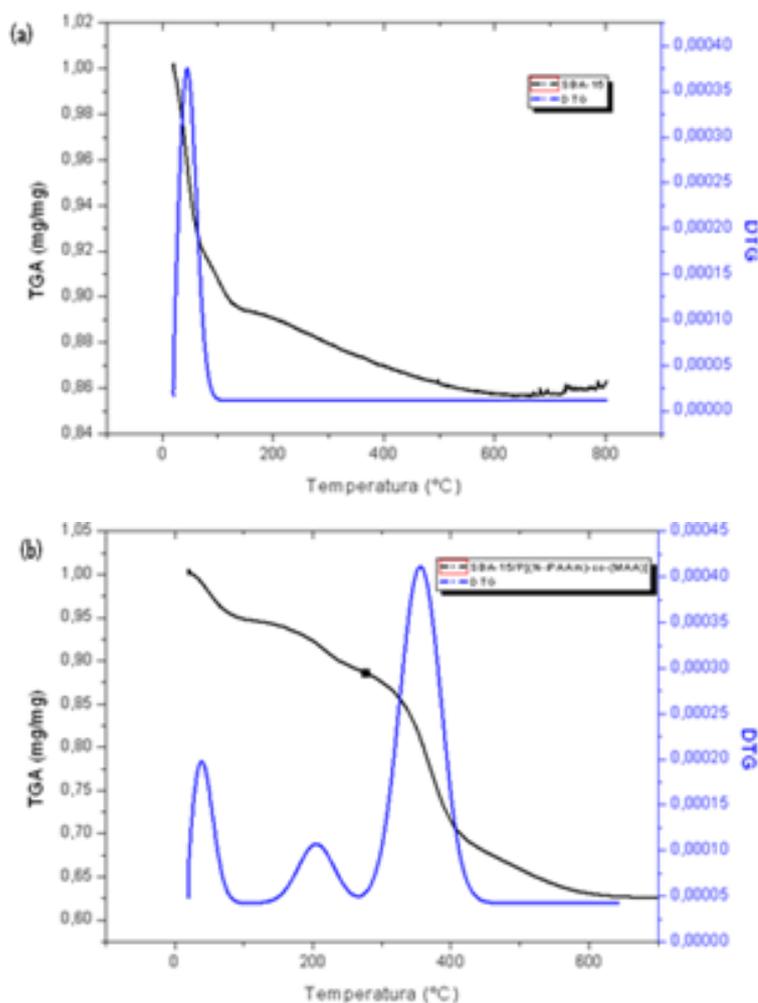


Figura 31 - Picos de DTA de (a) SBA-15 e (b) SBA-15/P[(N-iPAAm)-co-(MAA)]



A perda de água observada na sílica como a queda na massa na faixa de 20°C a 150°C na Figura 32 é mais intensa que aquela observada na amostra de híbrido. A SBA-15 é altamente hidrofílica e adsorve água da umidade do ar espontaneamente (DOGRU; ABDURRAHMANOGLU; KAYAMAN-APOHAN, 2015) por esse processo é comandado por ligações desbalanceadas entre os átomos localizados na superfície do material. Como o híbrido possui uma menor área superficial quando comparado à sílica pura – veja Tabela 3 –, a perda de água medida no primeiro caso é menor que aquela observada no segundo.

A sílica em si é termicamente resistente e não tende a degradar sob aquecimento (KAMACHI et al., 2016; ZHAO et al., 1998), sendo, assim, a matéria restante após o fim do ensaio de TGA. A maior perda de massa observada na amostra de híbrido é, acredita-se, relacionada à degradação e volatilização da fase polimérica. A degradação da fase polimérica não acontece em uma única etapa, conforme visto na Figura 33. Esta imagem mostra os picos

de DTA tanto do híbrido quanto da sílica. A SBA-15 apenas apresenta um pico apreciável, associado à perda de água anteriormente adsorvida, e no híbrido são identificáveis 3 picos, um comum à sílica e dois exclusivos desse sistema. O pico do material híbrido comum ao da sílica pura é associado, também, à perda de água adsorvido enquanto os dois picos seguintes, no sentido do aumento da temperatura, são creditados à degradação térmica da fase polimérica. A TGA reforça a teoria apresentada no FTIR e no CHN de que o hidrogel foi incorporado à estrutura da SBA-15 durante a polimerização. Resultados semelhantes para SBA-15 já foram descritos (XU et al., 2015), porém sem a perda de água observada neste trabalho. Quanto ao híbrido, respostas semelhantes também já foram observadas para amostras preparadas a partir de sílicas nanoestruturadas (RAFI et al., 2016).

5.6 - Adsorção de Nitrogênio (BET)

Um gás em contato com uma superfície sempre tende a apresentar uma maior concentração perto desta em comparação com as regiões afastadas. Esse processo de distribuição heterogênea é denominado adsorção. Os sólidos apresentam forças atrativas desbalanceadas normais à superfície que são, ao menos parcialmente, balanceadas pela adsorção. Essa adsorção é um processo espontâneo que naturalmente diminui a energia livre do sistema, uma vez que um gás monoatômico ideal possui três graus de liberdade e o mesmo gás, uma vez adsorvido, apenas dois. (BRUNDLE; EVANS JR.; WILSON, 1992).

O ensaio de adsorção de nitrogênio aplica as teorias propostas por Brunauer, Emmet e Teller em 1938 para calcular a área superficial de uma amostra a partir do volume de gás adsorvido fisicamente na amostra, bem como sua distribuição de tamanho de poros. Para os materiais mesoporosos, à base de sílica ou não, esse tipo de caracterização se mostra de suma importância para garantir que o material cumpra suas funções especificadas (BRUNDLE; EVANS JR.; WILSON, 1992). A equação de Brunauer, Emmet e Teller é apresentada a seguir na Equação 9.

$$v = \frac{v_m c p}{(p - p_0) \left[1 + (C - 1) \left(\frac{p}{p_0} \right) \right]} \quad (9)$$

v = volume total de gás adsorvido

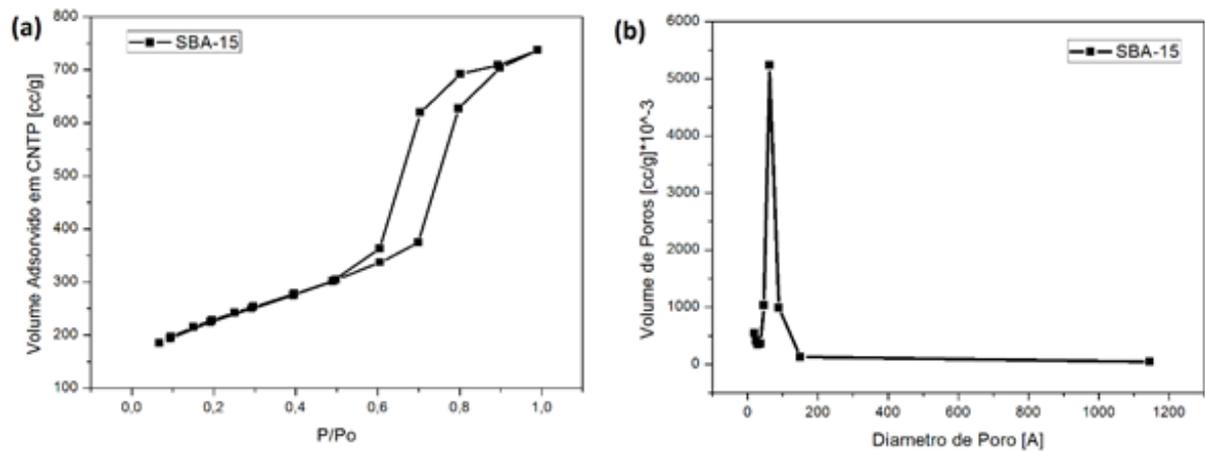
V_m = volume adsorvido somente na primeira camada

c = constante de BET

p = pressão no estado de equilíbrio

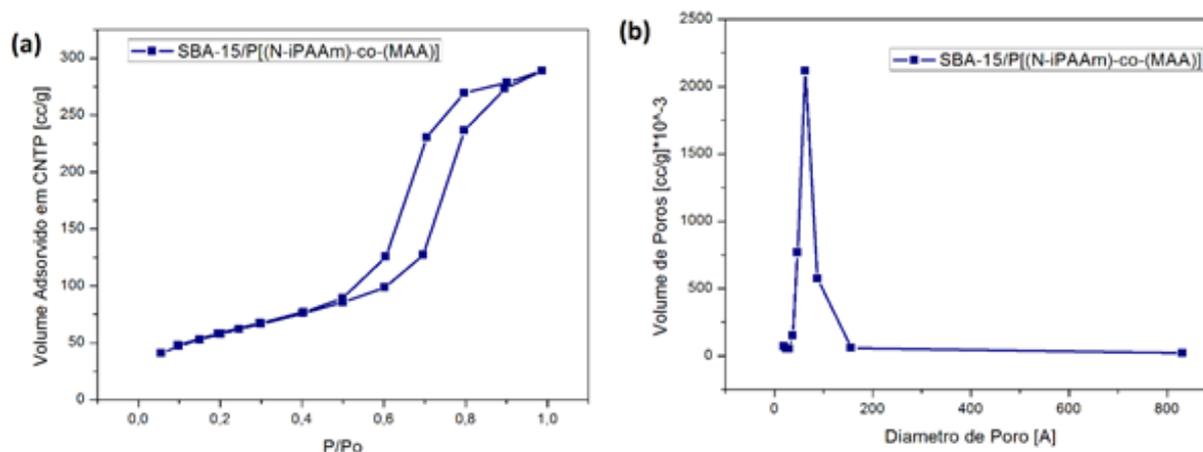
p_0 = pressão inicial do sistema

Figura 32 - Gráficos de volume de poros cumulativo medidos pelo volume adsorvido (a) e gráfico de distribuição de volumes de poros (b) de SBA-15



A Figura 34 mostra os gráficos de volume cumulativo de N_2 adsorvido (a) e a distribuição de volume de poros (b) para a amostra de SBA-15. Observa-se uma estreita distribuição de tamanho de poros bem como alto volume interno de poros. As amostras de SBA-15 se mostram semelhantes quanto à adsorção de nitrogênio àquelas anteriormente descritas, apresentando um perfil semelhante de histerese e de distribuição de tamanho de poros (ZHU et al., 2013).

Figura 33 - Gráficos de volume de poros cumulativo medidos pelo volume adsorvido (a) e gráfico de distribuição de volumes de poros (b) de SBA-15/P[(N-iPAAm)-co-(MAA)]



É perceptível que o volume de poros é menor no híbrido por, aproximadamente, duas vezes, como visto comparativamente nas imagens Figura 34 (b) e Figura 35 (b), informação que é reforçada pela queda no volume adsorvido apresentado em Figura 34(a) e Figura 35(a). Tal resultado indica que o hidrogel ocupou aproximadamente metade do volume de poros da sílica mesoporosa durante a síntese.

A SBA-15 apresenta duas estruturas de poros que já foram descritas como estrutura primária e secundária (ZHU et al., 2013). A estrutura primária, ou principal, consiste de poros maiores que tomam a forma das micelas formadas pelo surfactante utilizado na síntese e sua simetria. A estrutura secundária de poros liga os poros da principal por entre as paredes do material, assim sendo formada por poros menores (ZHU et al., 2013). O que é interessante de ser notado é onde exatamente os monômeros se alojaram quando reagiram e preencheram ou, ao menos, obstruíram os poros. Os gráficos Figura 34 (b) e Figura 35 (b) ilustram a distribuição de volume de poros como uma função do tamanho dos poros. No intervalo referente aos poros menores, que engloba a estrutura secundária de poros, o volume de poros observado foi menor para o híbrido que para a SBA-15 pura. Isso indica que o hidrogel P[(N-iPAAm)-co-(MAA)] preencheu a estrutura secundária de poros ou, ao menos, a obstruiu em sua maioria.

Tabela 2- Análise de Adsorção de Nitrogênio de SBA-15 e SBA-15/P[(N-iPAAm)-co-(MAA)]

Material	Área Específica (m ² /g)	Volume Específico de Poros (cc/g)	Tamanho Médio de Poros (Å)
SBA-15	804.25	1.14	56.64
SBA-15/P[(N-iPAAm)-co-(MAA)]	213.42	0.45	83.64

A Tabela 3 descreve em termos mais concisos a informação contida nos gráficos da Figura 34 e da Figura 35. A área superficial específica diminuiu aproximadamente 4 vezes após a polimerização, bem como o volume específico de poros, que foi 3 vezes menor após este processo. Tal resultado indica que os monômeros reagiram e formaram o hidrogel, também, dentro dos poros. O tamanho médio de poros quantifica o valor intermediário do diâmetro dos poros do material. Conforme visto na Figura 31, os poros menores foram preenchidos ou obstruídos, o que significa que a medida não mais leva em consideração tão representativa os poros menores. Como só os poros maiores são contados, o tamanho médio de poros tende a aumentar mesmo após a polimerização do hidrogel, conforme se observa na diferença entre as amostras de SBA-15 e SBA-15-P/[(N-iPAAm)-co-(MAA)] na Tabela 3.

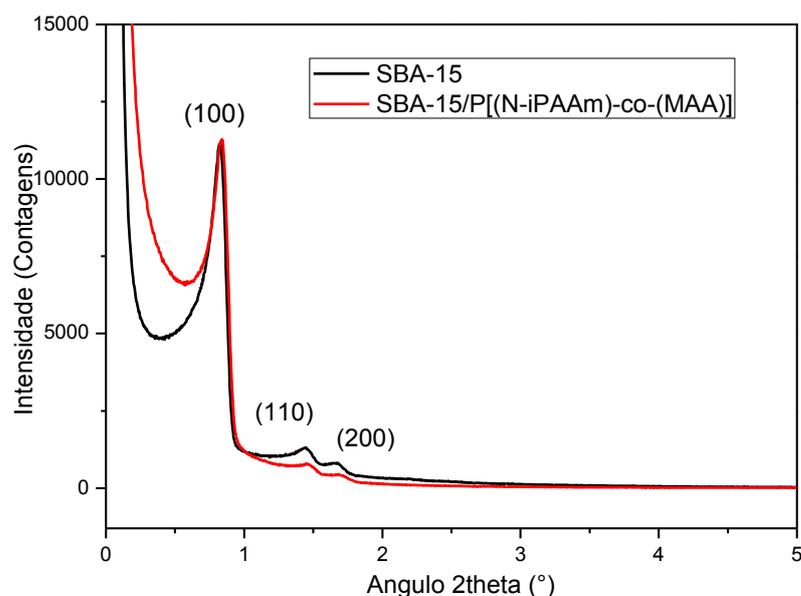
5.7 - Difração de Raios X a Baixos Ângulos (SAXS)

O ensaio de difração de raios X a baixos ângulos é utilizado para analisar tanto a forma quanto o tamanho de partículas, bem como morfologia e área específica das mesmas. O funcionamento da técnica se baseia em feixes de comprimento de onda único que são espalhados pela amostra. O padrão de espalhamento dessa radiação eletromagnética gera picos com informações estruturais sobre o material (RIESS, 2003)

Para materiais mesoporosos, os poros se distribuem em estruturas de simetria. As paredes dos poros apresentam ordenação, mas a curtas distâncias. Assim, seu ensaio de SAXS resulta em poucos picos que possibilitam a determinação das estruturas de simetria que o material possui e, juntamente com análises de adsorção física de gases, permite a

caracterização do diâmetro médio dos poros e da espessura das paredes entre os poros. No caso desses materiais, também é possível caracterizar a estrutura secundária de poros, que se estende entre as paredes que delimitam os poros maiores (PIKUS et al., 2010).

Figura 34 - Curvas de SAXS de SBA-15 e SBA-15/P[(N-iPAAm)-co-(MAA)]



A análise de SAXS possibilita o estudo de estruturas organizadas, como os poros da SBA-15. SBA-15 é, em seu *bulk*, um material amorfo, não apresentando organização a longas distâncias, mesmo que a organização como a de um cristal seja observada em áreas adjacentes aos poros. Tal organização a curtas distâncias permite o estudo da simetria de poros através da difração de raios X (PIKUS et al., 2010). O estudo da organização de poros reforça o perfil de simetria e ajuda a caracterizar o material cerâmico sintetizado como SBA-15 por meio dos picos associados a tal material. Os picos (100), (110) e (200) foram previamente descritos por autores estudando SBA-15 (ZHAO et al., 1998). O fato de os mesmos picos serem identificados na amostra de sílica e na de híbrido ilustrados na Figura 34 indica que a estrutura de poros previamente existente resistiu à polimerização e que, em função disso, o DDS continua a apresentar a mesma estrutura de poros quanto à organização e simetria. A leitura de intensidade de raios X identificada entre os picos é associada à fração amorfa do material com diferentes densidades eletrônicas (PIKUS et al., 2010) e o processo de atenuação dos picos, caracterizado pela perda de intensidade medida nos picos, é evidenciado por distribuição de segunda fase, microtrincas ou porosidade, assim como para qualquer região de

distribuição heterogênea de elétrons (RICHERSON, 2005; TOLOCHKO et al., 2016) A atenuação identificada nos picos Também visível na Figura 34 (110) e (200) é creditada à obstrução de alguns dos poros da SBA-15 durante a polimerização e reforça os resultados obtidos no BET que também indicam obstrução ou preenchimento dos poros da sílica. Os picos identificados nas amostras já haviam sido observados para a SBA-15 (ZHU et al., 2013).

5.8 - *Potencial Zeta*

O potencial Zeta é a diferença de potencial elétrico entre o plano de cisalhamento tangente à partícula e a região de equilíbrio iônico do meio líquido em que as mesmas estão suspensas. O parâmetro é uma medida dependente da carga superficial e da espessura da dupla camada elétrica adjacente à superfície. A redução da espessura da dupla camada elétrica reduz o potencial Zeta, podendo causar coagulação das partículas suspensas, mesmo que a carga superficial se mantenha a mesma (RICHERSON, 2005; SÖRGEL, 2014).

Esse parâmetro é dependente do pH do meio e há um valor de pH para o qual o valor dessa medida é zero para um dado material, denominado potencial isoelétrico. A concentração superficial de cargas depende da ionização dos grupos superficiais pelo meio em que as partículas estão suspensas. O potencial isoelétrico é observado quando a tendência a ionizar apresentada pelo meio se iguala ao caráter ácido-básico das partículas (RICHERSON, 2005; SALEHI; RASOULI; HAMISHEHKAR, 2015).

O potencial Zeta é um parâmetro decisivo para suspensões cerâmicas, como suspensões de sílica mesoporosa, por influenciar diretamente na estabilidade da suspensão. Tal medida é intimamente relacionada à repulsão eletrostática que as partículas exercem umas sobre as outras. A repulsão eletrostática, por evitar que as amostras se aglomerem com facilidade, tende a aumentar a estabilidade da suspensão (RICHERSON, 2005; SALEHI; RASOULI; HAMISHEHKAR, 2015). Tangendo biomateriais, a atenção ao potencial Zeta das partículas deve ser tomada. Processos biológicos podem depender de propriedades elétricas de membranas e tais membranas podem ter sua função comprometida por cargas posicionadas em suas proximidades, fazendo com que o controle desse valor nos biomateriais, especialmente nos de alta área específica, seja necessário (IONOV et al., 2012)

Tabela 3 - Valores de Potencial Zeta de SBA-15 e SBA-15/P[(N-iPAAm)-co-(MAA)]

Material	Potencial Zeta [mV]
SBA-15	-18,47
SBA-15/P[(N-iPAAm)-co-(MAA)]	-29,4

Os ensaios de potencial Zeta foram conduzidos com o propósito de verificar a incorporação da fase polimérica à SBA-15 previamente sintetizada. Os ensaios demonstram que a sílica, mesmo antes da incorporação do hidrogel, já possuía uma concentração de cargas negativas em sua superfície, o que era de se esperar para um material com ponto isoelétrico (IEP) em pH de aproximadamente 2, caracterizando o material como tendo um caráter ácido. Se observa quanto mais distante for o pH do meio em relação ao IEP, maior será o valor absoluto medido do Potencial Zeta, o que, na sílica, se traduz em uma maior fração de dissociação dos grupos silanol ali presentes (PEREIRA, 2009; ZHAO et al., 1998). Valores comparáveis já haviam sido publicados para a mesma sílica (RAFI et al., 2016) e, quanto ao híbrido termo e pH sensível, os resultados estão de acordo com estudos que mostram a modificação de parâmetros superficiais para partículas nas quais polímeros são incorporados (CHU, 2002).

No caso do híbrido ensaiado, observa-se um aumento do valor de módulo do Potencial Zeta confirmando a formação do polímero na superfície e poros da SBA15. O valor mais elevado de potencial zeta comparado com a amostra pura indica que há uma concentração maior de cargas negativas em sua superfície, o que pode ser entendido como resultado da deprotonação dos meros ácidos que liberam íons H^+ e mantém a carga eletrostática negativa que os contrabalaceam ainda ligada à rede polimérica.

5.9 - Estudos de incorporação e liberação controlada do sistema MTX-SBA-15/P[(N-iPAAm)-co-(MAA)] por UV-Vis

A espectroscopia no ultravioleta-visível é uma técnica que se assemelha à FTIR quanto aos princípios de obtenção de dados, sendo o primeiro mais empregado com fins quantitativos (HOLLER; SKOOG; STANLEY, 2009).

No caso do UV-Vis, soluções com concentrações determinadas de algum composto que se deseje estudar são medidas e os valores característicos de picos de absorbância de radiação em comprimentos de onda fixos são empregados na construção de uma curva de calibração específica para uma certa solução. A partir dessa curva, o valor da concentração em uma solução sendo caracterizada é inferida empregando seu valor de absorbância para o comprimento de onda específico da curva de calibração (HOLLER; SKOOG; STANLEY, 2009).

Em materiais híbridos orgânico-inorgânicos a técnica encontra aplicação medindo a quantidade de fármaco absorvida e seu perfil de liberação para DDS (KAMACHI et al., 2016).

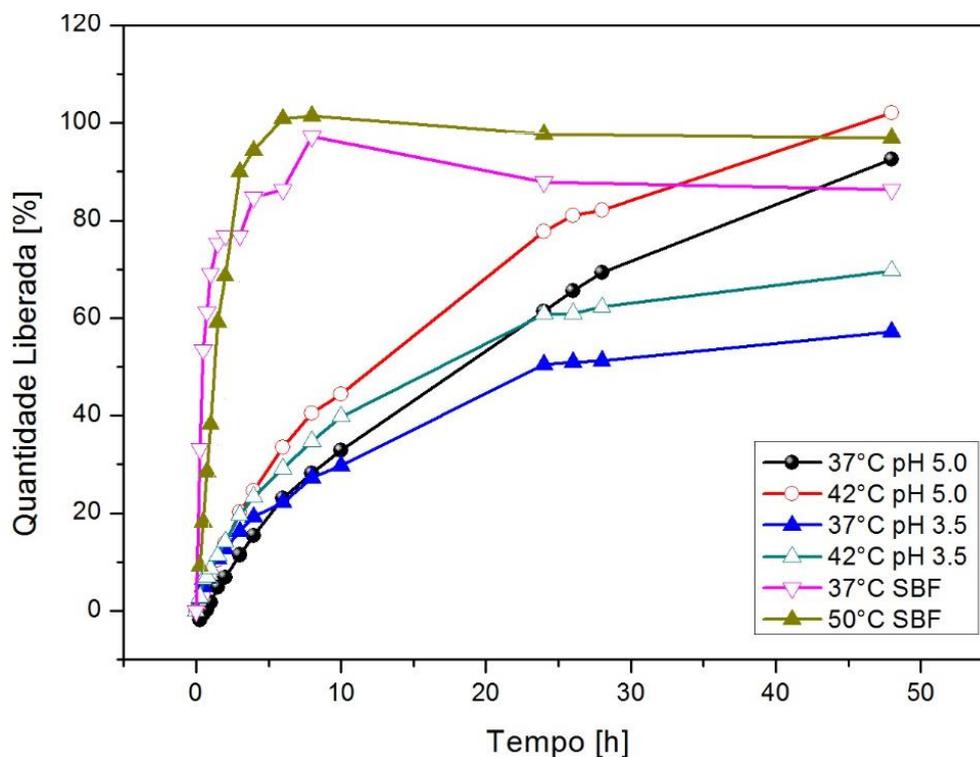
5.9.1 – Incorporação de MTX por SBA-15/P[(N-iPAAm)-co-(MAA)]

A eficiência de encapsulamento de fármacos por hidrogéis isolados pode chegar a 95% e representar uma eficiência de encapsulamento acima de 30%, o que significa que, a droga representa mais de 30% da massa combinada de material com a mesma (SALEHI; RASOULI; HAMISHEHKAR, 2015). A incorporação de MTX por SBA-15/P[(N-iPAAm)-co-(MAA)] foi de 86,67% da massa inicial de fármaco solubilizada. A eficiência de incorporação de MTX foi de 20,64 %. Esse valor relativamente alto deve-se à atração eletrostática entre o hidrogel e as moléculas de MTX, observa-se alta eficiência de encapsulação identificada por UV-Vis para o sistema MTX-SBA-15/P[(N-iPAAm)-co-(MAA)]. Mesmo que a eficiência de encapsulamento do híbrido não seja tão alta quanto a do hidrogel isolado, o valor obtido experimentalmente no presente estudo ainda indica que uma pequena massa de material seria necessária para o desenvolvimento de um processo eficiente de liberação de fármacos.

5.9.2 – Liberação de MTX por SBA-15/P[(N-iPAAm)-co-(MAA)]

A Figura 35 traz a representação gráfica da liberação de MTX pelo híbrido SBA-15/P[(N-iPAAm)-co-(MAA)] em todos os meios de liberação ensaiadas bem como todas as temperaturas.

Figura 35 - Perfis de Liberação de MTX para os Diferentes Ambientes Ensaados



O sistema MTX@SBA-15/P[(N-iPAAm)-co-(MAA)] apresentou uma liberação do tipo burst release para os testes conduzidos em pH fisiológico. Esse tipo de liberação é descrito para outros DDSs e modelado matematicamente relacionando a liberação de fármaco ao inverso da raiz quadrada do tempo com base nos modelos de Higuchi. Tal entendimento é importante uma vez que a dependência do tempo é característica das leis de Fick para a difusão (CHOWHAN; YOTSUYANAGI; HIGUCHI, 1971; KING; MCGINTY, 2016).

O monômero MAA tem um pKa de 5,5 e, quando em um pH de 7,4 característico do SBF, o polímero PMAA grafitizado apresenta deprotonação de seus grupos carboxila e estarão negativamente carregados e o mesmo é observado durante o processo de encapsulamento do fármaco. Sempre que os grupos carboxila do MAA liberam prótons para o meio, a cadeia se torna estaticamente carregada pela carga negativa presente na própria carboxila após a liberação dos íons H^+ . Esse processo induz o intumescimento do material e, consequentemente, aumenta as taxas de difusão associadas ao mesmo. Conforme identificável na Figura 33, o processo de liberação conduzido depende não somente do pH, mas também da temperatura, sendo a sensibilidade ao segundo estímulo graças à presença dos meros de N-iPAAm. Em meio com pH fisiológico a liberação foi mais rápida que aquela observada para valores de pH mais baixos, sendo ambos abaixo do valor de pKa do PMAA e do MTX (SALEHI; RASOULI; HAMISHEHKAR, 2015). Em todos os meios de liberação as maiores

quantidades de MTX liberadas foram observadas para temperaturas mais altas, demonstrando que esse processo é sensível ao pH e à temperatura, sendo favorecido pelo aumento destes.

Para processos de liberação, o mecanismo creditado como governante deve ser o mais lento dentre todos os ocorrentes (KING; MCGINTY, 2016). Como o MTX se encontra solubilizado em solução aquosa dentro da rede polimérica do hidrogel sensível, uma vez que o fármaco alcança uma região em que o mesmo se encontra em baixa concentração, o transporte ao restante do meio de liberação não mais possui uma taxa menor que seu transporte do interior do material até sua superfície. Como o material é termo e pH-sensível, a valores de pH de 5 e 3,5 utilizados nos ensaios em todos os valores de temperatura, o polímero deve estar em sua conformação colapsada, assim fazendo com que o processo de difusão seja naturalmente mais lento em função do menor volume livre entre as cadeias poliméricas. Tal hipótese é reforçada pelo fato de a difusão ser um processo regulado e favorecido pela temperatura, conforme se vê na Figura 33, onde todos os ensaios de liberação mostram uma maior taxa associada à maior temperatura. Quanto ao pH do meio, se observa que em pH mais ácidos a liberação do MTX por SBA-15/P[(N-iPAAm)-co-(MAA)] tende a ser mais lenta quanto mais ácido for o caráter da solução de liberação.

Tabela 4 – Estudo da Cinética de Liberação de MTX por SBA-15/P[(N-iPAAm)-co-(MAA)]

Meio de Liberação	Temperatura	Korsmeyer-Peppas			Mecanismo de Transporte
		R ²	n	K	
SBF	37°C	0,93475	0,45948	0,84264	Difusão Fickiana
	50°C	0,99961	1,04198	0,65999	Supra Caso II
pH5	37°C	0,98412	0,79622	0,26744	Anômalo
	42°C	0,97866	0,75829	0,32019	Anômalo
pH3.5	37°C	0,98211	0,57803	0,3297	Anômalo
	42°C	0,9797	0,60352	0,34936	Anômalo

Os estudos da cinética de liberação conduzidas com o par MTX@SBA-15/P[(N-iPAAm)-co-(MAA)] demonstram sensibilidade tanto à temperatura quanto ao pH, conforme descrito na Tabela 5. Os resultados na tabela revelam as aproximações matemáticas por modelos anteriormente descritos em trabalhos estudando liberação controlada (FREITAS et al., 2017).

Mantendo-se SBF como meio de liberação, não só a variação nos valores das constantes do modelamento de Korsmeyer-Peppas para o par material-meio de liberação foram observados, como também se observa que o mecanismo governante de transporte do fármaco varia para os dois valores de temperatura ensaiados. Considerando-se diferentes meios de liberação, um caráter mais ácido tende a diminuir a taxa de liberação, o que indica que a fase polimérica quimicamente ativa passa por um processo de mudança de conformação, saindo do estado intumescido para o estado colapsado, em que as taxas de liberação são conhecidamente mais lentas. Em ambos os meios ácidos e em ambas as temperaturas o mecanismo de transporte foi anômalo, diferente daquele observado em SBF, que se mostra uma liberação por difusão Fickiana para 37°C e do Supra Caso II para 50°C. Tais resultados reforçam a ideia da sensibilidade aos estímulos externos pela fase polimérica P[(N-iPAAm)-co-(MAA)] e a de que esse hidrogel é capaz de assumir as duas diferentes conformações para diferentes condições de ensaio. Resultados semelhantes já haviam sido reportados para estudos conduzidos para o polímero P[(N-iPAAm)-co-(MAA)] isolado liberando o mesmo medicamento (SALEHI; RASOULI; HAMISHEHKAR, 2015; SOUSA et al., 2005) e também para este hidrogel como meio de liberação de outros fármacos (SALEHI; RASOULI; HAMISHEHKAR, 2015).

O entendimento dos mecanismos de liberação do fármaco MTX pelo híbrido SBA-15/P[(N-iPAAm)-co-(MAA)] permite a predição da liberação e pode ser uma diretriz para trabalhos que busquem melhores estratégias de arquitetura molecular do hidrogel afim de se obter respostas mais positivas de sistemas biológicos. Sistemas de liberação controlada de drogas devem manter a concentração do fármaco administrado em um intervalo no qual se observa os efeitos terapêuticos sem que a toxicidade da droga se torne um problema maior e induza uma série de efeitos colaterais indesejados. Acredita-se que o perfil de liberação de uma substância por um material é uma função de vários mecanismos como difusão, intumescimento, dissolução, convecção, erosão e degradação e algumas dessas variáveis podem ser de maior significância quando comparadas às outras. A disparidade entre a representatividade das variáveis faz com que seja importante a identificação da mais influente ou das mais influentes para que o controle do perfil de liberação seja feito por meio destas (KING; MCGINTY, 2016).

O maior desafio em se tratando da compreensão do perfil de liberação é que há vários mecanismos possivelmente envolvidos. Os mecanismos dependem não somente do material e suas interações com o meio de liberação, mas também da natureza do fármaco transportado

pela DDS. DDSs carregados com drogas altamente solúveis tendem a ter seu perfil de liberação controlado pela difusão do fármaco às camadas mais externas do material, sendo essa etapa a mais lenta do processo. Caso a solubilização do fármaco não seja tão favorecida, a etapa mais lenta e dominante é a difusão da droga da superfície do material para o meio e pode alterar a taxa de dissolução desse soluto, limitando-a. Tanto o intumescimento dos hidrogéis quanto suas interações com a droga transportada têm sido descritos como fatores determinantes para a liberação do fármaco pelo sistema (KING; MCGINTY, 2016) e, como hidrogéis inteligentes intumescem em condições favoráveis (AOUADA et al., 2009), tal atividade química deve ser levada em conta para se melhor compreender como o MTX deixa o SBA-15/P[(N-iPAAm)-co-(MAA)] em direção ao meio de liberação.

Quanto à alocação do fármaco na estrutura do hidrogel, não há favorecimento termodinâmico para a dissolução do mesmo na água de ligação, já que esta já se comporta como solvente para a cadeia polimérica. Se estipula, então, que fármacos incorporados à estrutura de hidrogéis se comportam como solutos dissolvidos na água livre entre as cadeias do material, logo, é de se esperar que haja uma maior taxa de liberação desse fármaco para situações em que as cadeias são mais afastadas, com maior fração de água livre entre elas (DONG; HOFFMAN, 1991).

6 CONCLUSÃO

Dos materiais mesoporosos baseados em sílica, é esperado que possuam estrutura extensiva, ordenada e simétrica de poros. Em função da sua estrutura superficial e grupamentos presentes devido às redes cristalinas que formam as paredes dos poros, são esperados alguns resultados em relação a parâmetros de concentração de cargas superficiais, que influenciam tanto o equilíbrio de suspensões quanto a resposta em sistemas biológicos. Tais materiais são conhecidos por sua estabilidade, seja ela química, térmica ou mesmo hidrotérmica. A revisão feita confirma essas suposições, bem como oferece possibilidades de aferição das mesmas. O presente trabalho demonstra como essa classe de material pode ser sintetizada, caracterizada e aplicada em situações reais de uso.

Hidrogéis sensíveis alteram as condições em que há sua transformação de fase dependendo de vários fatores externos. A sensibilidade a esses estímulos de forma dependente faz com que o sistema formado pelo polímero e o meio adsorvido e absorvido seja altamente específico. Para aferir a sensibilidade desses polímeros aos estímulos externos são conduzidos diferentes ensaios de caracterização sem os quais não seria possível encaminhar o material para seu uso de forma mais eficiente. A revisão escrita busca apresentar as rotas de síntese desse material, bem como seus métodos de caracterização e suas perspectivas de aplicação.

Materiais híbridos, assim como compósitos em geral, buscam aliar as propriedades das fases que os compõe de forma sinérgica. A associação das propriedades complementa o material e permite o uso das funcionalidades de uma das fases em condições em que a atuação da mesma não seria possível sem associação. Os híbridos termo e pH-sensíveis a base de sílica passam exatamente por tal processo ao associar as propriedades de estabilidade mecânica, química e térmica da sílica às propriedades responsivas do polímero inteligente. O trabalho explica como a sinergia entre as fases ocorre e as vantagens obtidas com esse processo. A pesquisa realizada também aponta as rotas de obtenção desses materiais, as técnicas de caracterização que atestam as propriedades do material e exemplifica perspectivas de atuação em áreas distintas.

As aplicabilidades dos materiais estudados fomentam a pesquisa posterior no mesmo campo, variando parâmetros de processo de síntese para a obtenção de híbridos orgânico-inorgânicos a base de sílica e hidrogel, o que leva à obtenção desse tipo de material visando aplicações específicas dentre suas perspectivas de uso.

A sílica mesoporosa foi sintetizada com sucesso pelo processo sol-gel e, em seguida, por polimerização radicalar, o híbrido termo e pH-sensível SBA-15/P[(N-iPAAm)-co-(MAA)] foi obtido. O posicionamento da fase polimérica foi identificado e indica que parte do hidrogel sintetizado se encontra parte no interior da estrutura de poros já existente da sílica mesoporosa e parte no exterior dessas partículas inorgânicas. Os estudos de absorção e os subsequentes estudos dos perfis de liberação de MTX pelo híbrido conduzidos *in vitro* indicam que o material estudado é sensível tanto ao pH quanto à temperatura e se apresenta como um potencial candidato ao emprego como um sistema altamente específico de liberação controlada de drogas. A sensibilidade demonstrada pelo material o classifica como potencial veículo utilizável no tratamento com alta especificidade de tumores e estimula a continuação da pesquisa com este objetivo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABBASZAD RAFI, A. et al. A Smart pH-responsive Nano-Carrier as a Drug Delivery System: A hybrid system comprised of mesoporous nanosilica MCM-41 (as a nano-container) & a pH-sensitive polymer (as smart reversible gatekeepers): Preparation, characterization and in vitro release st. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 93, p. 64–73, 2016.
- ALMEIDA, J. F. DA S. L. Preparação e caracterização de hidrogéis para aplicações biomédicas. p. 308, 2010.
- AOUADA, F. A. et al. Correlação entre parâmetros da cinética de intumescimento com características estruturais e hidrofílicas de hidrogéis de poliacrilamida e metilcelulose. **Química Nova**, v. 32, n. 6, p. 1482–1490, 2009.
- AZEVEDO, R. C. S. **Síntese e Caracterização de um Sistema Multifuncional SBA-16/Nanopartículas/Gel Polimérico para Bioaplicações**. Belo Horizonte: CNEN/CDTN, 2014.
- BASU, A. et al. Poly(lactic acid) based hydrogels. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 107, p. 192–205, 2016.
- BERGENUDD, H. **Understanding the Mechanisms Behind Atom Transfer Radical Polymerization – Exploring the Limit of Control**. [s.l.] KTH Stocholm, 2011.
- BRUNDLE, C. R.; EVANS JR., C. A.; WILSON, S. **Encyclopedia Of Materials Characterization: Surfaces, Interfaces, Thin Films**. 1. ed. Stoneham: Manning Publications Co., 1992.
- CALLISTER JR., W. D. **Ciência e Engenharia dos materiais**. 5. ed. São Carlos: LTC, 2002.
- CANEVAROLO JR., S. V. **Ciência dos Polímeros - Um texto básico para tecnólogos e engenheiros**. 2a. ed. São Carlos: Artliber Editora, 2006.
- CHEN, G.; HOFFMAN, A. S. Graft copolymers that exhibit temperature-induced phase transitions over a wide range of pH. **Nature**, v. 373, n. 6509, p. 49–52, 1995.
- CHOWHAN, Z. T.; YOTSUYANAGI, T.; HIGUCHI, W. I. Model Transport Studies Utilizing Lecithin Spherules I. Critical Evaluations Of Several Physical Models In The Determination Of The Permeability Coefficient For Glucose. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 266, p. 23, 1971.
- CHU, P. Plasma-surface modification of biomaterials. **Materials Science and Engineering:**

R: Reports, v. 36, n. 5–6, p. 143–206, 2002.

COSTA, E. DE S. **Desenvolvimento de matriz de Quitosana/PVA, quimicamente reticulado para aplicação potencial em engenharia de tecido epitelial**. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais, 2008.

COSTA, R. M. **Estudo de materiais nanoestruturados baseados em silsexioxanos organomodificados: síntese, caracterização, formação de complexos e sorção de íons metálicos**. Ilha Solteira: UNESP, 2009.

DOGRU, O.; ABDURRAHMANOGLU, S.; KAYAMAN-APOHAN, N. Preparation and characterization of modified nanosilica/PNIPAm hybrid cryogels. **Polymer Bulletin**, v. 72, n. 5, p. 993–1005, 2015.

DONG, L. CHANG; HOFFMAN, A. S. A novel approach for preparation of pH-sensitive hydrogels for enteric drug delivery. **Journal of Controlled Release**, v. 15, n. 2, p. 141–152, 1991.

DROZDOV, A. D. Swelling of pH-responsive cationic gels: Constitutive modeling and structure-property relations. **International Journal of Solids and Structures**, v. 64, p. 176–190, 2015.

DROZDOV, A. D.; SANPOREAN, C. G.; CHRISTIANSEN, J. D. C. Modeling the effects of temperature and pH on swelling of stimuli-responsive gels. **European Polymer Journal**, v. 73, p. 278–296, 2015.

DUER, M. J. et al. The mineral phase of calcified cartilage: Its molecular structure and interface with the organic matrix. **Biophysical Journal**, v. 96, n. 8, p. 3372–3378, 2009.

EHRENHOFER, A. et al. Sensors and Actuators B : Chemical Permeation control in hydrogel-layered patterned PET membranes with defined switchable pore geometry – Experiments and numerical simulation. **Sensors & Actuators: B. Chemical**, v. 232, p. 499–505, 2016.

FONSECA, M. G.; AIROLDI, C. Híbridos Inorgânico-orgânicos derivados da reação de filossilicatos com organossilanos. **Química Nova**, v. 26, n. 5, p. 699–707, 2003.

FREITAS, L. B. DE O. et al. Multifunctional mesoporous silica nanoparticles for cancer-targeted, controlled drug delivery and imaging. **Microporous and Mesoporous Materials**, v. 242, n. 2017, p. 271–283, 2017.

G. W. H. HÖHNE. Differential Scanning Calorimetry. n. November, p. 1–8, 2003.

GERMANO, A. F. DE S. **Nanohíbridos Da Reação De Aminas Cíclicas E Sílica Gel Organofuncionalizadas Como Adsorventes**. João Pessoa: Universidade Federal da Paraíba, 2008.

- GORGOJO, P.; SIDDIQUE, H.; LIVINGSTON, A. G. Hybrid organic-inorganic membranes for organic solvent nanofiltration. **Procedia Engineering**, v. 44, p. 96–99, 2012.
- HOLLER, F. J.; SKOOG, D. A.; STANLEY, S. R. **Princípios de Análise Instrumental**. 6. ed. Porto Alegre: Bookman, 2009.
- IONOV, M. et al. siRNA carriers based on carbosilane dendrimers affect zeta potential and size of phospholipid vesicles. **Biochimica et Biophysica Acta - Biomembranes**, v. 1818, n. 9, p. 2209–2216, 2012.
- JÄGER, C. et al. A solid-state NMR investigation of the structure of nanocrystalline hydroxyapatite. **Magnetic Resonance in Chemistry**, v. 44, n. 6, p. 573–580, 2006.
- JAMES, C.; SAMUEL, E.; WESTON, A. **CHN Elemental Microanalysis**. Disponível em: <<http://www.ucl.ac.uk/pharmacy/facilities/research-services/chn-elemental-microanalysis>>. Acesso em: 11 dez. 2015.
- KAMACHI, Y. et al. Thermo-responsive hydrogels containing mesoporous silica toward controlled and sustainable releases. **Materials Letters**, v. 168, p. 176–179, 2016.
- KING, D.; MCGINTY, S. Assessing the potential of mathematical modelling in designing drug-releasing orthopaedic implants. **Journal of Controlled Release**, v. 239, p. 49–61, 2016.
- LEVY NETO, F.; PARDINI, L. C. **Compositos Estruturais: Ciência e Tecnologia**. São Paulo: Edgard Blücher, 2006.
- MAURICIO, V. L.; ALVES, O. L. **Obtenção de matrizes inorgânicas macroscópicas de óxido de vanádio, óxido de estanho e mistas via cristais coloidais: caracterização textural e estrutural**. Campinas: Unicamp, 2010
- MCCUSKER, L. B.; LIEBAU, F.; ENGLEHARDT, G. Nomenclature of structural and compositional characteristics of ordered microporous and mesoporous materials with inorganic hosts (IUPAC recommendations 2001): Physical chemistry Division commission on colloid and surface chemistry including catalysis. **Microporous and Mesoporous Materials**, v. 58, n. 1, p. 3–13, 2003.
- NASCIMENTO, A. R. **Síntese e caracterização de materiais mesoporosos para a captura de CO₂: influência do óxido de níquel**. Natal: UFRN, 2014.
- OLMSTED, P. D. Lectures on Landau Theory of Phase Transitions. 2000.
- PEREIRA, R. N. **Avaliação de Complexos de Sílica Mesoporosa (SBA-15) com Fármacos (NAproxeno e Estavudina)**. [s.l.] UFSC, 2009.
- PIKUS, S. et al. Studies of intrawall porosity in the hexagonally ordered mesostructures of SBA-15 by small angle X-ray scattering and nitrogen adsorption. **Applied Surface Science**,

v. 256, n. 17, p. 5311–5315, 2010.

RABAT, N. E.; HASHIM, S.; MAJID, R. A. Effect of Different Monomers on Water Retention Properties of Slow Release Fertilizer Hydrogel. **Procedia Engineering**, v. 148, p. 201–207, 2016.

RAFI, A. A. et al. A Smart pH-responsive Nano-Carrier as a Drug Delivery System: A hybrid system comprised of mesoporous nanosilica MCM-41 (as a nano-container) & a pH-sensitive polymer (as smart reversible gatekeepers): Preparation, characterization and in vitro release st. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 93, p. 64–73, 2016.

RICHERSON, D. W. Processing of Ceramics. In: **Modern Ceramic Engineering**. 2. ed. Boca Raton: CRC Press, 2005. v. 80p. 418–519.

RIESS, G. Micellization of block copolymers. **Progress in Polymer Science (Oxford)**, v. 28, n. 7, p. 1107–1170, 2003.

RUBIRA, A. F. et al. Morfologia de Hidrogéis-IPN Termo-sensíveis e pH-responsivos para Aplicação como Biomaterial na Cultura de Células. **Polímeros**, v. 19, n. 2, p. 105–110, 2009.

SALEHI, R.; RASOULI, S.; HAMISHEHKAR, H. Smart thermo/pH responsive magnetic nanogels for the simultaneous delivery of doxorubicin and methotrexate. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 487, n. 1–2, p. 274–284, 2015.

SARAWADE, P. B. et al. Synthesis and characterization of micrometer-sized silica aerogel nanoporous beads. **Materials Letters**, v. 81, p. 37–40, 2012.

SCHULZ, H. **Mikroskopische und analytische Verfahren Prinzip der Elektronenmikroskopie**AalenHochschule Aalen, , 2014.

SEEFELDT, A. T. **Síntese e Caracterização de Hidrogéis Híbrido Termo e pH Sensíveis, baseados em Acrilamida, APMA e NIPAM**. Porto Alegre: UFRGS, 2014.

SILVÉRIO, F. Preparação e Caracterização de Materiais Híbridos Formados Pela Interação Entre Hidróxidos Duplos Lamelares e Siliconas Aniônicas. p. 107, 2009.

SÖRGEL, T. **Grundlagen der Galvanotechnik - WS 2014-15**AalenHochschule Aalen, , 2014.

SOUSA, A. **Híbridos de Gel Polimérico em Sílica Mesoporosa Estruturalmente Ordenada para Liberação Controlada de Fármacos**. Belo Horizonte: UFMG, 2009.

SOUSA, R. G. et al. Dependence of copolymer composition, swelling history, and drug concentration on the loading of diltiazem hydrochloride (DIL.HCl) into poly[(N-isopropylacrylamide)-co-(methacrylic acid)] hydrogels and its release behaviour from hydrogel slabs. **Journal of Controlled Release**, v. 102, n. 3, p. 595–606, 2005.

- TAI, X. et al. A simple method for synthesis of thermal responsive silica nanoparticle/PNIPAAm hybrids. **Powder Technology**, v. 233, p. 47–51, 2013.
- THIELEMANN, J. P. et al. Pore structure and surface area of silica SBA-15: influence of washing and scale-up. **Beilstein Journal of Nanotechnology**, v. 2, p. 110–118, 2011.
- TOLOCHKO, B. P. et al. The synchrotron radiation beamline 8-b at VEPP-4 collider for SAXS , WAXS and micro tomography investigation of fast processes at extreme condition of high temperature and pressure with nanosecond time resolution. v. 84, n. July, p. 427–433, 2016.
- XU, J. et al. Facile preparation of SBA-15-supported carbon nitride materials for high-performance base catalysis. **Microporous and Mesoporous Materials**, v. 211, p. 105–112, 2015.
- ZHANG, K. et al. Synthesis of thermoresponsive silica nanoparticle/PNIPAM hybrids by aqueous surface-initiated atom transfer radical polymerization. **Materials Letters**, v. 61, n. 4–5, p. 949–952, 2007.
- ZHAO, C. et al. Polymeric pH-sensitive membranes - A review. **Progress in Polymer Science (Oxford)**, v. 36, n. 11, p. 1499–1520, 2011.
- ZHAO, D. et al. Triblock copolymer syntheses of mesoporous silica with periodic 50 to 300 angstrom pores. **Science**, v. 279, n. 5350, p. 548–52, 1998.
- ZHU, J. et al. Pt nanoparticles supported on SBA-15: Synthesis, characterization and applications in heterogeneous catalysis. **Applied Catalysis B: Environmental**, v. 130–131, p. 197–217, 2013.
- ZUSTIAK, S. P.; LEACH, J. B. Hydrolytically degradable poly(ethylene glycol) hydrogel scaffolds with tunable degradation and mechanical properties. **Biomacromolecules**, v. 11, n. 5, p. 1348–1357, 2010.