



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0900867-5 A2**

(22) Data de Depósito: 16/04/2009
(43) Data da Publicação: 28/12/2010
(RPI 2086)



(51) *Int.Cl.:*
C08L 39/06

(54) Título: **PROCESSO DE OBTENÇÃO DE MEMBRANAS HIDROFÍLICAS A PARTIR DE POLI (N-VINIL-2-PIRROLIDONA) PVP**

(73) Titular(es): Instituto Presbiteriano Mackenzie

(72) Inventor(es): LEILA FIGUEIREDO DE MIRANDA, MAURO CESAR TERENCE, SONIA BRAUNSTEIN FALDINI

(57) Resumo: PROCESSO DE OBTENÇÃO DE MEMBRANAS HIDROFÍLICAS A PARTIR DE POLI (N-VINIL-2-PIRROLIDONA) PVP
O processo de obtenção de membranas hidrofílicas a partir de poli(N-vinil-2-pirrolidona)PVP da presente invenção compreende, genericamente, as etapas de: obter maleato de dietila a partir de anidrido maleico; purificar o maleato de dietila e submetê-lo a pelo menos duas etapas de destilação, para dele remover contaminantes remanescentes das etapas de sua obtenção e de sua purificação; misturar uma carga de poli(N-vinil-2-pirrolidona)PVP com uma carga do maleato de dietila destilado, formando uma mistura tendo uma concentração predeterminada em função da membrana a ser obtida; tratar termicamente a referida mistura, de modo a enxertar o maleato de dietila ao poli (N-vinil-2-pirrolidona) -PVP; adicionar, à referida mistura, a quente, os componentes adicionais definidos por poli(etileno glicol)-PEG, ágar e água, até que seja alcançado 100% em massa, de uma composição hidrofílica; resfriar a composição hidrofílica até a temperatura ambiente; e submeter a composição hidrofílica resfriada, à irradiação com feixe de elétrons, obtendo um hidrogel.



"PROCESSO DE OBTENÇÃO DE MEMBRANAS HIDROFÍLICAS A PARTIR DE POLI(N-VINIL-2-PIRROLIDONA) PVP"

Campo da invenção

Refere-se a presente invenção a um processo de obtenção
5 de membranas hidrofílicas do tipo utilizadas em curativos tópicos, a partir da utilização de poli(N-vinil-2-pirrolidona) (PVP).

Antecedentes da invenção

Polímeros são macromoléculas formadas pela união de um
10 grande número de moléculas menores (dezenas, milhares, ou dezenas de milhares) denominadas monômeros, sendo encontradas na natureza como compostos orgânicos ou inorgânicos e podendo, ainda, ser sintetizadas pelo homem. Muitos dos materiais, em organismos vivos, são
15 polímeros orgânicos, como as proteínas, os ácidos nucleicos, a celulose, a lignina e as resinas naturais de plantas. Estes materiais naturais por si só já conferem importância aos polímeros. Contudo, esta os transcende devido à enorme gama de aplicações dos polímeros
20 sintéticos, isto é, produzidos artificialmente. O emprego de materiais poliméricos abrange o uso doméstico e hospitalar, as indústrias automobilística, civil, aeroespacial, de próteses, química e bioquímica.

A importância dos materiais poliméricos pode ser
25 visualizada no crescimento de sua produção e da sua fatia de mercado ao longo das últimas décadas onde se observa que, desde a década de 1950, o segmento de materiais poliméricos é o que apresenta maior curva de crescimento. A popularidade do uso destes materiais se deve às suas
30 propriedades que compreendem resistência química, térmica, mecânica e a sua baixa densidade, as quais são aliadas a preços competitivos.

A reação entre os monômeros, para a formação de polímeros (conhecida como polimerização), pode ser em cadeia
35 (reação de adição), ou em etapas (reação por condensação). As reações de polimerização necessitam de uma série de condições para atingir bons rendimentos dos

produtos formados, sendo necessário conhecer as características físico-químicas do material a ser produzido, para se avaliar qual a melhor técnica a ser empregada.

- 5 A polimerização em emulsão utiliza água (pois soluções aquosas, mantidas adequadamente, são estáveis), monômero insolúvel em água, iniciador hidrossolúvel e emulsificante. O emulsificante é um fator muito importante na polimerização em emulsão, principalmente na
10 determinação do tamanho e na distribuição das partículas do látex resultante.

A reação acontece em meio heterogêneo sendo iniciada pelos radicais livres, gerados pela decomposição do iniciador e que reagem com o monômero, dando início à
15 reação de polimerização e cuja velocidade de reação é relativamente alta. Os radicais livres se formam na fase aquosa e migram para a fase orgânica. O diâmetro das partículas dos polímeros varia de 0,05-0,2µm.

As vantagens dessa técnica de polimerização são: alta
20 taxa de polimerização, alta capacidade de remoção de calor, baixa viscosidade do meio reacional, formação de polímeros de alta massa molecular e minimização de problemas ambientais. Entretanto, tal técnica apresenta as seguintes desvantagens: dificuldade de completa
25 remoção de resíduos, necessidade de iniciador hidrossolúvel e necessidade de coagulante para precipitação do polímero.

O homopolímero PVP (POLI(N-VINIL-2-PIRROLIDONA)) é obtido por meio da polimerização, via radicais, pela iniciação
30 química, da amida cíclica N-vinil-2-pirrolidona, sendo altamente polar e possuindo características anfóteras. Estas características são indispensáveis em um hidrogel. O PVP, devido a sua característica estrutural anfipática, possuindo grupos metilenos hidrófobos e grupos amida
35 hidrófilos, é solúvel em muitos solventes orgânicos e na água, onde forma ligações de hidrogênio nos grupos amida. O PVP em solução aquosa, sob a ação de radicais livres ou

sob radiação ionizante, onde neste último caso, sofre influência principalmente da ação dos radicais $\text{OH}\cdot$, sendo desprezível a influência dos elétrons e dos radicais $\text{H}\cdot$ (espécies produzidas na radiólise da água). O PVP pode
5 ser estocado sob condições normais, não havendo modificações estruturais, sendo estável até 130°C por curtos intervalos de tempo. O PVP utilizado neste trabalho é o da GAF CHEMICALS CORPORATION (Nome comercial: PLASDONE K-90 Povidone).

10 A polimerização em emulsão é utilizada para a obtenção dos mais diversos tipos de produtos que podem ser consumidos diretamente na forma de emulsão, como os incorporados em substratos sólidos para a liberação de fármacos e em hidrogéis empregados na obtenção de
15 membranas hidrofílicas utilizadas na produção de curativos tópicos.

Hidrogéis podem ser definidos como um material polimérico que, apesar de ser insolúvel em água, podem absorvê-la e reter uma fração significativa em sua estrutura. O
20 material que forma as membranas hidrofílicas à base de hidrogéis tem estas características e é composto por sistemas poliméricos reticulados e/ou entrelaçados, ou por um copolímero enxertado, em que um deles forma o esqueleto principal e o outro uma ramificação.

25 Nos dois tipos de sistemas poliméricos, um dos componentes é um polímero hidrofílico que, após reticulado, se torna insolúvel em água, devido à existência de uma rede tridimensional ligando suas cadeias e o outro, a água, retida em sua estrutura.

30 Estes sistemas podem expandir-se por meio de absorção de água ou substâncias polares, até o estado de equilíbrio e conservar a sua forma original e função. Esta é uma propriedade essencial apresentada pelos hidrogéis, semelhante às exibidas por corpos orgânicos, o que os
35 tornam interfaces biocompatíveis com uma ampla variedade de aplicações. Além da molhabilidade, apresentam uma permeabilidade às substâncias biologicamente ativas com

massas molares baixas, sendo utilizados em curativos diretamente em contato com o tecido vivo, isto é, utilizados como recobrimento em ferimentos de queimaduras, próteses vasculares, membranas artificiais cartilaginosas, membranas para hemodiálises, entre outras aplicações. As membranas hidrofílicas, quando utilizadas para a cicatrização de úlceras tróficas e queimaduras trazem as seguintes vantagens: redução do trauma durante a troca de curativos (dispensa o uso de adesivos); impermeáveis às bactérias; flexíveis; não tóxicas; hipoalergênicas; transparentes (permitem otimizar o número de trocas); possibilitam a aplicação tópica de medicação por meio da membrana.

A membrana hidrofílica à base de hidrogéis pode ser reticulada por meio de processos químicos ou por irradiação. O uso da radiação ionizante na obtenção de hidrogéis tem as seguintes vantagens: ausência de iniciadores químicos; processo de reticulação com simultânea esterilização que pode ser feita na própria embalagem de utilização; possibilidade de reticulação a temperaturas baixas; a iniciação e a terminação das reações químicas são realizadas pela introdução ou remoção do material do campo de irradiação; propriedades físicas e/ou químicas requeridas pelo produto final podem ser obtidas pelo ajuste das condições de irradiação (tipo, intensidade e tempo de radiação, modificação da batelada inicial).

No processo de formação de hidrogéis por radiação, obtêm-se produtos com propriedades mecânicas mais elevadas e menor toxicidade, pois os peróxidos, geralmente utilizados nos processos por iniciação química, são altamente tóxicos e reagem, em sua maioria, à temperatura de aproximadamente 70°C, proporcionando uma redução das propriedades mecânicas. Este processo consiste essencialmente na reticulação do material polimérico, em presença de água e outros componentes pela interação direta ou indireta com a radiação ionizante.

As membranas hidrofílicas à base de PVP são conhecidas por sua inércia química, hidrofílicidade alta e propriedades biomédicas adequadas.

Embora estejam confirmadas suas propriedades biomédicas
5 excelentes em práticas clínicas, tem sido observado que o manuseio de tais materiais pode ser dificultado devido à atenção necessária para prevenir danos mecânicos durante sua aplicação.

Entretanto, os polímeros obtidos com as técnicas
10 conhecidas podem apresentar um baixo grau de pureza que resultam em uma membrana hidrofílica com propriedades não satisfatórias.

Além disso, as membranas hidrofílicas assim obtidas apresentam uma limitação de aplicação quanto ao tamanho
15 dos curativos aos quais é aplicável, tais como queimaduras de grandes extensões do corpo.

Sumário da invenção

Em razão dos inconvenientes acima comentados em relação à pureza dos polímeros de formação de membranas
20 hidrofílicas, é um objetivo da presente invenção prover um processo de obtenção de membranas hidrofílicas a partir de poli(N-vinil-2-pirrolidona) PVP que melhor purifique o polímero utilizado na formação da membrana hidrofílica.

25 Um outro objetivo da presente invenção é prover um processo tal como acima apresentado e que permita a obtenção de membranas hidrofílicas maiores e com melhores propriedades curativas.

É um objetivo adicional da presente invenção prover um
30 processo tal como já apresentado e que não incorra em custos adicionais elevados ao processo já conhecido de obtenção de membranas hidrofílicas.

Os objetivos acima mencionados e ainda outros objetivos relacionados à presente invenção são alcançados com um
35 processo de obtenção de membranas hidrofílicas a partir de poli(N-vinil-2-pirrolidona) PVP, compreendendo as etapas de: a- obter, em um reator, maleato de dietila a

partir de anidrido maleico; b- purificar o maleato de dietila; c- submeter o maleato de dietila a pelo menos duas etapas de destilação, de modo a dele remover contaminantes remanescentes das etapas de obtenção e de purificação do maleato de dietila; d- alimentar uma carga de poli(N-vinil-2-pirrolidona) - PVP em um reator de batelada; e- adicionar, ao reator, uma carga do maleato de dietila já destilado, de modo a formar uma mistura tendo uma concentração predeterminada em função da membrana a ser obtida; f- tratar termicamente a referida mistura, de modo a enxertar o maleato de dietila ao polímero poli(N-vinil-2-pirrolidona) - PVP; g- adicionar à referida mistura, a quente, os componentes adicionais definidos por poli(etileno glicol) - PEG, ágar e água, até que seja alcançado 100% em massa, de uma composição hidrofílica; h- resfriar a composição hidrofílica até a temperatura ambiente; e i- submeter a composição hidrofílica resfriada à irradiação com feixe de elétrons, de modo a obter um hidrogel.

O objetivo desta solução é produzir poli(N-vinil-2-pirrolidona) - PVP enxertado com maleato de dietila, pelo processo em emulsão, e produção de uma membrana hidrofílica a base do polímero obtido, para ser utilizada como curativo tópico com melhores propriedades do que as produzidas somente com o poli(N-vinil-2-pirrolidona) - PVP, permitindo que os mesmos sejam utilizados em curativos de tamanhos maiores, possibilitando a utilização em pacientes com queimaduras de grandes extensões do corpo.

30 Descrição da invenção

Conforme já mencionado, a presente invenção diz respeito a um processo de obtenção de membranas hidrofílicas a partir de poli(N-vinil-2-pirrolidona), ou simplesmente PVP enxertado com um éster maleato, particularmente maleato de dietila, ou, de forma simplificada, PVPM, para posterior produção e processamento, por radiação ionizante, de membranas hidrofílicas, as quais são

preparadas, em uma forma final de utilização para serem empregadas como curativos tópicos.

O maleato de dietila é um líquido incolor com ponto de ebulição igual a 220°C.

- 5 De acordo com a presente invenção e conforme descrito adiante, o maleato de dietila é bidestilado antes de servir para a obtenção do poli(N-vinil-2-pirrolidona) enxertado com maleato de dietila, ou simplesmente PVPM, utilizado na obtenção das membranas hidrofílicas com as
- 10 propriedades adequadas.

Os ésteres maleatos são excelentes plastificantes internos para o poli(acetato de vinila), polimetacrilato, poliestireno e outras resinas. Em reações de adição, são usados como intermediários em muitas reações químicas.

- 15 O maleato de dietila, que é um éster do anidrido maleico, é obtido, em um reator, a partir de anidrido maleico, mais particularmente a partir da esterificação do anidrido maleico e os seguintes reagentes definidos por álcool etílico, benzeno e ácido sulfúrico, sendo o álcool
- 20 etílico provido em solução de benzeno, e o ácido sulfúrico usado como catalisador.

- Para esta reação foi utilizado um sistema de refluxo onde uma mistura de álcool, particularmente o álcool etílico, anidrido maleico, benzeno e ácido sulfúrico permaneceu
- 25 por um tempo de refluxo de cerca de 12h. Esta etapa de refluxo ocorre em função de fornecer energia suficiente e no tempo adequado para que a reação seja terminada.

- Após esse tempo de refluxo dos reagentes, é realizada uma etapa de purificação do maleato de dietila formado. Tal
- 30 purificação é obtida em uma etapa de remoção dos ácidos residuais na mistura, particularmente por meio da neutralização destes ácidos residuais, obtida com uma solução de bicarbonato de sódio. Após esta neutralização, ocorre uma etapa posterior de extração de uma camada
- 35 orgânica definida como sendo uma camada que contém o maleato de dietila e contaminantes orgânicos, utilizando éter etílico como agente extrator. Após a etapa de

extração da camada orgânica, o maleato de dietila é submetido a um processo de destilação, no qual a carga de maleato de dietila é submetida a pelo menos duas etapas de destilação, particularmente consecutivas e
5 seqüenciais, de modo a remover contaminantes remanescentes das etapas de obtenção e de purificação do maleato de dietila, melhorando o grau de pureza de dito maleato de dietila, o que permite a enxertia do PVP sem a interferência de contaminantes.

10 Tal processo permite a obtenção do maleato de dietila nas condições necessárias para servir como reagente na enxertia do PVP.

De acordo com a presente invenção o maleato de dietila é obtido a partir da provisão dos seguintes elementos:

- 15 - anidrido maleico, por exemplo, da PETROM - PETROQUÍMICA MOGI DAS CRUZES LTDA, grau técnico;
- éter etílico, por exemplo, da MERK: solvente com massa molar 70,04 g/mol $(H_5C_2)_2O$;
- álcool etílico, por exemplo, da MERK: solvente com
20 massa molar 38,32 g/mol C_2H_5OH ;
- benzeno, por exemplo, da MERK: solvente com massa molar 378,43 g/mol C_6H_6 ; e
- ácido sulfúrico.

O anidrido maleico destaca-se por seu baixo preço e pelas
25 excelentes propriedades conferidas às resinas poliésteres. As resinas alquídicas modificadas na substituição de 2% de anidrido ftálico por anidrido maleico, apresentam ótima resistência à água e aos álcalis, além de boa dureza e estabilidade de cor.

30 Sua aplicação na obtenção de poliésteres insaturados deve-se ao fato das excelentes propriedades conferidas às resinas poliésteres. Em resinas alquídicas modificadas substituí o anidrido ftálico, reduzindo consideravelmente o tempo de reação, graças ao seu alto poder reativo.

35 A temperatura ambiente, o anidrido maleico é um sólido cristalino sublimável e comercializado freqüentemente sob a forma de pastilhas brancas. As suas principais

características físico-químicas são: ponto de fusão, 53°C; ponto de ebulição, 202°C, à pressão atmosférica.

O anidrido maleico é fundamentalmente destinado ao fabrico de resinas, sendo um produto pouco inflamável

- 5 (ponto de inflamação do produto fundido: 102°, em cadinho fechado). Os seus vapores podem formar misturas explosivas com o ar nos limites de 1,4 a 7% em volume. A temperatura do produto fundido não deve ultrapassar 80°C. A Tabela 1 apresenta as principais características do
- 10 anidrido maleico.

Tabela 1 -Principais características do anidrido maleico.

PROPRIEDADES	VALORES
Pureza (%)	99,50 (*)
Ponto de Solidificação (°C)	52,4
Cor Fundido (Pt/Co)	30
Ácido Maleico(%)	1,00
Massa Molar (g/mol)	98,06
Fórmula	C ₄ H ₂ O ₃
Densidade (20°C) (g/cm ³)	1,48
Aparência (Sólido)	Briquete Branco

Após a obtenção do maleato de dietila bidestilado pelo processo acima descrito, dito constituinte é levado a novas etapas processuais para obtenção de PVPM, o qual

15 tem suas propriedades melhoradas em função da melhoria da qualidade do maleato de dietila. A produção do PVPM ocorre por meio da polimerização por adição, via radicais livres, também chamada de polimerização em cadeia. Como não é uma reação espontânea é necessário um iniciador.

- 20 A polimerização por adição ocorre em três estágios: iniciação, propagação e terminação.

Na iniciação ocorre formação de radicais livres a partir do monômero. A propagação é muito rápida e importante, pois ocorre o crescimento da cadeia onde os radicais

25 poliméricos formados atacam as moléculas de monômero sucessivamente. A terminação é a fase final de crescimento da cadeia, onde começa a predominar a partir de massas molares elevadas pela diminuição da mobilidade das cadeias para a propagação. Quando a interrupção do

- 30 crescimento é causada pela reação de dois centros ativos

é chamada de combinação e quando é causada pela transferência de um átomo de hidrogênio de uma para outra cadeia de crescimento, saturando-se uma extremidade e criando-se uma dupla ligação na extremidade da outra cadeia é chamada de desproporcionamento.

As condições de polimerização devem favorecer a terminação por combinação, pois resulta em moléculas saturadas. Já a terminação por desproporcionamento deve ser evitada, pois a dupla ligação remanescente no final da cadeia é facilmente atacada.

Para a polimerização em emulsão do PVP com maleato de dietila, o PVP e o maleato de dietila foram emulsionados em água, contendo lauril sulfato de sódio, como agente emulsificante, para estabilizar as gotículas do monômero, na forma de micelas, e persulfato de potássio como iniciador. O iniciador difunde-se nas mistelas contendo o monômero, e inicia a formação do polímero.

O PVP enxertado com maleato de dietila foi obtido em um reator do tipo batelada, por exemplo, de fundo redondo, tritubulado de vidro de 500mL, no qual foram adicionados, inicialmente, o PVP (previamente solubilizado em água) e o maleato de dietila. As quantidades proporcionais de carga de PVP e de maleato de dietila no reator, para a obtenção de uma carga de 0,87mol de PVPM são, respectivamente, 1,0mol de maleato de dietila e 0,5mol de PVP. Após este adicionamento de cargas de PVP e de maleato de dietila, a mistura no reator é tratada termicamente, de modo que a reação se processe.

Conforme descrito adiante, o processo em descrição apresenta ainda etapas que, genericamente, incluem, após o tratamento térmico acima citado, a adição, à quente, de uma carga de poli(etileno glicol), ou simplesmente PEG, ágar e água, até que seja alcançado um valor de 100% em massa de uma composição hidrofílica. Após esta etapa, a composição hidrofílica obtida é resfriada até a temperatura ambiente e submetida à irradiação com feixe de elétrons, de modo a obter um hidrogel.

De forma mais específica, após a mistura de PVP e maleato de dietila no reator, foi adicionada uma carga de agente surfactante, por exemplo, o lauril sulfato de sódio, e água para acertar as concentrações indicadas para cada tipo de amostra. A seguir a mistura foi aquecida em banho de água até $50 \pm 1^\circ\text{C}$, sendo então adicionado um iniciador, por exemplo, persulfato de potássio, dissolvido previamente sob agitação. A agitação foi mantida durante toda a reação.

Este processo ocorre em um reator (não ilustrado) tendo uma saída onde foram acoplados os seguintes equipamentos: em uma primeira saída, um condensador coluna de refluxo, na qual foi conectada uma válvula de segurança, para saída dos gases; um agitador em uma segunda saída; e um termômetro, em uma terceira saída.

O tempo de reação, após a adição do iniciador, pode ser de até 240 minutos, sendo que as melhores propriedades foram obtidas para um tempo de reação, após a adição do iniciador, de até 60 minutos. Após decorrido o tempo de reação resfriou-se a mistura até à temperatura ambiente acima citada, a qual é, preferivelmente, de 25°C . Decorridos os respectivos tempos reacionais e o resfriamento da mistura até 25°C , extraiu-se o PVPM da solução reagente, por precipitação com acetona.

O PEG é um homopolímero termoplástico (uma resina branca), obtido pela polimerização catalítica do óxido de etileno. As resinas obtidas a partir do óxido de etileno são oferecidas em uma ampla variedade de massas moleculares, sendo classificadas como PEG as que possuem massa molecular média inferior a 10^5 .

O PEG é solúvel em água e vários solventes orgânicos, particularmente em hidrocarbonetos clorados, sendo que, em temperaturas elevadas, os solventes aromáticos são os mais indicados. À temperatura ambiente é solúvel em água em todas as proporções. A sua viscosidade em soluções aquosas depende da concentração, da massa molecular média e acentuadamente da temperatura. O PEG tem baixo grau de

toxicidade, não causando irritação à pele. É utilizado em embalagens para alimentos, em adesivos, produtos de limpeza, detergentes, lubrificantes, tintas e hidrogéis.

O PEG exerce o papel de plastificante na membrana hidrofílica a base de PVPM. Os plastificantes são geralmente moléculas monoméricas não voláteis, ou polímeros de baixa massa molar, líquidos, em sua maioria, que quando misturados com polímeros polares, ou que formem ligações de hidrogênio, posicionam-se entre as ligações intramoleculares e aumentam o espaço entre as ligações adjacentes. Estas moléculas devem ser polares ou formar ligações de hidrogênio. O resultado desta ação é uma diminuição na resistência das forças intermoleculares, ou seja, diminuem a força coerciva entre as cadeias poliméricas, decrescendo a resistência mecânica e aumentando a flexibilidade. O papel do plastificante PEG na membrana hidrofílica é, portanto o de proporcionar uma maior flexibilidade e de manter a concentração hídrica, mesmo sob condições de baixa umidade (devido à formação de ligações de hidrogênio). O PEG utilizado neste trabalho é o ATPEG 300 da OXITENO, com as características apresentadas na Tabela 2.

Tabela 2 - Principais características do poli(etileno glicol) ATPEG 300, da OXITENO.

PROPRIEDADES	VALORES
Estado Físico	Líquido Límpido
Tg (°C)	- 35
Densidade (g/cm ³)	1,13
Massa Molar Média Ponderal (Mw)	285
Massa Molar Média Numérica (Mn)	315
Ponto de Fulgor (°C)	169
Índice de Acidez (mg KOH/g)	0,5
Teor de Cinzas (%)	0,1
pH (25°C) (sol. aq. 5%)	4,5-7,5
Índice de Hidroxila (mg KOH/g)	356-394
Água K. F. (%)	1%

O ágar é um produto semelhante a outros que formam a gelatina, produzido primariamente a partir das algas vermelhas *Gelidium* e *Gracilaria*, é usado como fator de

- solidificação em culturas bacteriológicas, e também em cosméticos, produtos medicinais e dentifrícios, como agente clarificante na produção de vinhos e na alimentação. O ágar é preparado pela fervura, purificação e secagem das algas sendo um produto sólido, translúcido e amorfo, podendo apresentar-se na forma de pó ou grânulos. Embora o ágar seja insolúvel em água fria, pode absorver até 20 vezes a sua massa em água. O ágar se dissolve rapidamente em água fervente, formando um líquido acima de 42°C e solidifica abaixo de 37°C formando um gel firme em soluções diluídas. A presença do ágar na formação da membrana hidrofílica a base de PVP permite a manutenção da forma física da membrana, antes da reticulação do PVP.
- O ágar utilizado é ágar Técnico N°3, sob código L.13 (conforme as especificações da farmacopéia dos EUA a A.P.H.A.), da OXÓID (extraído das algas vermelhas *ágarophytes*). Apresenta alto conteúdo de minerais, o que é um obstáculo para o crescimento de microorganismo.
- As principais características do ágar Técnico N°3, sob código L.13, da OXÓID, são mostradas na Tabela 3. O ágar L.13 deve ser mantido em recipientes devidamente fechados podendo, desta forma, ser estocado em condições normais.
- Tabela 3- Principais características do ágar Técnico N° 3, L.13, da OXÓID.

PROPRIEDADES	VALORES
Aparência	Pó claro
Umidade (%)	12,0
Cinzas (%)	4,2
Cinzas Insolúveis em Ácido(%)	<0,1
SO ₄ (%)	1,7
Total de Nitrogênio (%)	0,1
Ca (ppm)	400
Mg (ppm)	100
Fe (ppm)	Não detectado

De acordo com a presente solução, na obtenção dos hidrogéis foram empregados, de forma mais específica:

- (a) Para a formação da membrana a base de PVP: uma carga

do polímero PVP com massa molar média de $1,2 \times 10^6$, fornecido por GAF Co.; uma carga de PEG com massa molar de 400, da Oxiteno do Brasil; e uma carga de ágar proveniente da Oxoid, com código L-13.

- 5 (b) Para a formação da membrana a base de PVPM: o polímero PVP com maleato de dietila obtido a partir da reação do polímero PVP com massa molar média de $1,2 \times 10^6$, fornecido por GAF Co. com o maleato de dietila sintetizado; PEG com massa molar de 400, da Oxiteno do
10 Brasil; ágar proveniente da Oxoid, com código L-13.

Com o objetivo de obter-se um novo hidrogel sintetizou-se uma mistura de PVP enxertado com maleato de dietila pelo processo em emulsão, adicionando o maleato de dietila em meio a uma solução aquosa de PVP, usando persulfato de
15 potássio como iniciador e lauril sulfato de sódio como agente surfactante. Após esta reação caracterizou-se o produto obtido por meio de análise térmica e espectroscopia de absorção na região do infravermelho. Os resultados indicaram a formação do polímero enxertado.
20 Com o polímero obtido foram produzidos hidrogéis por radiação ionizante proveniente de acelerador de elétrons. Foram preparados hidrogéis com concentrações de 8% e 10% do polímero obtido por emulsão, sendo os mesmos submetidos a uma dose de irradiação na faixa de 25kGy.
25 Hidrogéis a base de PVP obtidos por radiação ionizante são estéreis e biocompatíveis, podendo ser utilizados como curativos tópicos.

Foram preparados três tipos de hidrogéis constituídos de:
30 10% de PVP, 3% de PEG e 0,8% de ágar (membrana tradicional); 10% de PVP, 10% de maleato de dietila, 3% de PEG e 0,8% de ágar; 10% PVP enxertado com maleato de dietila, 3% de PEG e 0,8% de ágar.

Os reagentes, previamente dissolvidos em água, foram misturados a quente e a concentração dos componentes na
35 solução final foi ajustada por adição de água em quantidade suficiente para 100% em massa. As diferentes misturas foram vertidas nos moldes devidamente nivelados,

de modo a se obter membranas com 3mm de espessura. Por resfriamento, foi obtido o gel físico termicamente reversível, decorrente da presença de ágar. Os moldes contendo o gel físico, adequadamente embalados com filme de polietileno, devidamente selados, na espessura de aproximadamente 0,1mm, de acordo com o recomendado para curativos utilizados diretamente sobre a pele, foram submetidos à irradiação com feixe de elétrons, proveniente de acelerador de elétrons tipo "Dynamitron" da "Radiation Dynamics", com energia da ordem de 1,5MeV e taxa de dose de 11,3kGy/s, na dose de 25kGy.

Com o processo acima descrito, obtém-se PVP enxertado com maleato de dietila e, a partir deste, membranas hidrofílicas a base de PVP enxertado com maleato de dietila. As membranas obtidas com PVP enxertado com maleato de dietila têm melhores propriedades do que as obtidas com PVP, apresentam um pH neutro, adequado para aplicações em curativos tópicos; e são mais transparentes do que as membranas hidrofílicas obtidas com PVP não enxertado.

Por meio dos resultados obtidos nos ensaios das determinações de conversão e massa molecular média viscosimétrica verificou-se que as condições escolhidas para a síntese do PVPM (1,0 hora) são favoráveis, pois apresentaram bons resultados tanto de percentagem de conversão como os de massa molecular média viscosimétrica.

REIVINDICAÇÕES

- 1- Processo de obtenção de membranas hidrofílicas a partir de poli(N-vinil-2-pirrolidona) PVP, compreendendo as etapas de:
- 5 a- obter, em um reator, maleato de dietila a partir de anidrido maleico; e
- b- purificar o maleato de dietila, dito processo sendo caracterizado pelo fato de compreender ainda as etapas de:
- 10 c- submeter o maleato de dietila a pelo menos duas etapas de destilação, de modo a dele remover contaminantes remanescentes das etapas de obtenção e de purificação do maleato de dietila;
- d- alimentar uma carga de poli(N-vinil-2-pirrolidona) -
- 15 PVP em um reator de batelada;
- e- adicionar, ao reator, uma carga do maleato de dietila já destilado, de modo a formar uma mistura tendo uma concentração predeterminada em função da membrana a ser obtida;
- 20 f- tratar termicamente a referida mistura, de modo a enxertar o maleato de dietila ao polímero poli(N-vinil-2-pirrolidona) - PVP;
- g- adicionar à referida mistura, a quente, os componentes adicionais definidos por poli(etileno glicol) - PEG, ágar
- 25 e água, até que seja alcançado 100% em massa, de uma composição hidrofílica;
- h- resfriar a composição hidrofílica até a temperatura ambiente; e
- i- submeter a composição hidrofílica resfriada à
- 30 irradiação com feixe de elétrons, de modo a obter um hidrogel.
- 2- Processo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de a etapa de obtenção do maleato de dietila ser realizada com os seguintes reagentes
- 35 adicionais ao anidrido maleico: álcool etílico; benzeno; e ácido sulfúrico.
- 3- Processo, de acordo com a reivindicação 2,

caracterizado pelo fato de incluir, após a obtenção do maleato de dietila, as etapas adicionais de:

a1- manter os reagentes em refluxo por um tempo suficiente para o término da reação;

5 a2- purificar o maleato de dietila, após o tempo de refluxo dos reagentes;

a3- remover ácidos residuais da mistura; e

a4- extrair uma camada orgânica, contendo maleato de dietila e contaminantes orgânicos;

10 4- Processo, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de a etapa de remoção de ácidos residuais ser obtida com uma mistura de bicarbonato de sódio.

15 5- Processo, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de a extração da camada orgânica ser feita com éter etílico.

20 6- Processo, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de as etapas de destilação do maleato de dietila serem realizadas após a etapa de extração da camada orgânica.

7- Processo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de compreender, anteriormente à etapa de alimentar o poli(N-vinil-2-pirrolidona)-PVP ao reator, uma etapa adicional de solubilizar, em água, a
25 carga de poli(N-vinil-2-pirrolidona) - PVP.

8- Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-7, caracterizado pelo fato de compreender, após a etapa de adição de PEG, ágar e água à mistura, as etapas de: adicionar lauril sulfato de sódio;
30 aquecer a mistura em banho de água; adicionar um iniciador dissolvido previamente sob agitação; resfriar a mistura, após transcorrido um certo tempo da adição do iniciador, sendo que, após transcorrido o tempo de resfriamento, ocorre a separação, da mistura, do polímero
35 poli(N-vinil-2-pirrolidona) - PVP, enxertado com maleato de dietila.

9- Processo, de acordo com a reivindicação 8,

caracterizado pelo fato de o tempo de adição do iniciador ser de até 240 minutos.

10- Processo, de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de o tempo de reação após a
5 adição do iniciador ser de até 60 minutos.

11- Processo, de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de o iniciador ser persulfato de potássio.

12- Processo, de acordo com qualquer uma das
10 reivindicações 1 a 11, caracterizado pelo fato de a mistura ser resfriada até uma temperatura ambiente de 25°C.

13- Processo, de acordo com qualquer uma das
15 reivindicações 8 a 12, caracterizado pelo fato de o aquecimento da mistura em banho de água ser em uma temperatura de até 50°C.

14- Processo, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de o tempo de refluxo ser de até 12 horas.

20 15- Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, caracterizado pelo fato de as etapas de destilação serem consecutivas e sequenciais.

16- Processo, de acordo com qualquer uma das
25 reivindicações 1 a 15, caracterizado pelo fato de a composição hidrofílica compreender 10% de poli(N-vinil-2-pirrolidona) - PVP; 10% de maleato de dietila; 3% de poli(etileno glicol) - PEG; e 0,8% de ágar.

17- Processo, de acordo com qualquer uma das
30 reivindicações 1 a 16, caracterizado pelo fato de a faixa de energia do feixe de elétrons ser da ordem de 1,5MeV e taxa de dose de 11,3kGy/s na dose de 25kGy.

RESUMO

"PROCESSO DE OBTENÇÃO DE MEMBRANAS HIDROFÍLICAS A PARTIR DE POLI(N-VINIL-2-PIRROLIDONA) PVP"

O processo de obtenção de membranas hidrofílicas a partir de poli(N-vinil-2-pirrolidona)-PVP da presente invenção compreende, genericamente, as etapas de: obter maleato de dietila a partir de anidrido maleico; purificar o maleato de dietila e submetê-lo a pelo menos duas etapas de destilação, para dele remover contaminantes remanescentes das etapas de sua obtenção e de sua purificação; misturar uma carga de poli(N-vinil-2-pirrolidona)-PVP com uma carga do maleato de dietila destilado, formando uma mistura tendo uma concentração predeterminada em função da membrana a ser obtida; tratar termicamente a referida mistura, de modo a enxertar o maleato de dietila ao poli(N-vinil-2-pirrolidona)-PVP; adicionar, à referida mistura, a quente, os componentes adicionais definidos por poli(etileno glicol)-PEG, ágar e água, até que seja alcançado 100% em massa, de uma composição hidrofílica; resfriar a composição hidrofílica até a temperatura ambiente; e submeter a composição hidrofílica resfriada, à irradiação com feixe de elétrons, obtendo um hidrogel.