

**FELIPE VICENTE DE PAULA KODAIRA**

**FILMES BIOCOMPATÍVEIS OBTIDOS DA POLIMERIZAÇÃO A PLASMA DAS  
MISTURAS DOS MONÔMEROS HEMA/DEAEMA E THFMA/MO<sub>x</sub> PARA  
APLICAÇÕES EM *DRUG DELIVERY***

Guaratinguetá – SP

2020

**Felipe Vicente de Paula Kodaira**

**Filmes biocompatíveis obtidos da polimerização a plasma das misturas dos monômeros HEMA/DEAEMA e THFMA/MO<sub>x</sub> para aplicações em *drug delivery***

Tese apresentada à Faculdade de Engenharia do Campus de Guaratinguetá, Universidade Estadual Paulista, para a obtenção do título de Doutor em Engenharia Mecânica na área de Projetos e Materiais.

Orientador: Prof. Dr. Rogério Pinto Mota

Guaratinguetá - SP

2020

K76f Kodaira, Felipe Vicente de Paula  
Filmes Biocompatíveis Obtidos da Polimerização a Plasma das  
Misturas dos Monômeros HEMA/DEAEMA e THFMA/MOx para  
Aplicações em Drug Delivery / Felipe Vicente de Paula Kodaira –  
Guaratinguetá, 2020  
80 f. : il.  
Bibliografia: f. 72-80

Tese (doutorado) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de  
Engenharia de Guaratinguetá, 2020.  
Orientador: Prof. Dr. Rogério Pinto Mota

1. Polimerização em plasmas. 2. Azul de metileno. 3. Jato de plasma.  
4. Sistemas de distribuição de medicamentos. I. Título.

CDU 66.095.26(043)

Luciana Máximo

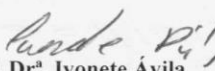
Bibliotecária-CRB-8/3595

**FELIPE VICENTE DE PAULA KODAIRA**

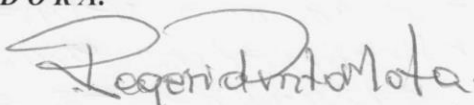
ESTA TESE FOI JULGADA ADEQUADA PARA A OBTENÇÃO DO TÍTULO DE  
“DOUTOR EM ENGENHARIA MECÂNICA”

PROGRAMA: ENGENHARIA MECÂNICA  
CURSO: DOUTORADO

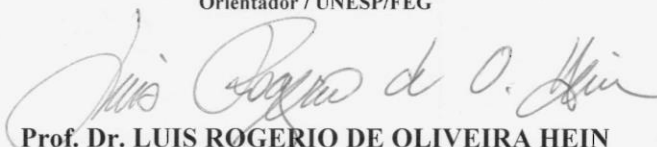
APROVADA EM SUA FORMA FINAL PELO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO

  
Prof. Dr. Ivonete Ávila  
Coordenadora

**BANCA EXAMINADORA:**



**Prof. Dr. ROGERIO PINTO MOTA**  
Orientador / UNESP/FEG



**Prof. Dr. LUIS ROGERIO DE OLIVEIRA HEIN**  
UNESP/FEFG



**Prof. Dr. KONSTANTIN GEORGIEV KOSTOV**  
UNESP/FEG



**Prof. Dr. RODRIGO SAVIO PESSOA**  
ITA/São José dos Campos



**Prof. Dr. MARIO UEDA**  
INPE/São José dos Campos

*Fevereiro de 2020*

## DADOS CURRICULARES

FELIPE VICENTE DE PAULA KODAIRA

**NASCIMENTO** 03.08.1987 – Jundiaí/SP

**FILIAÇÃO** Andrea Vicente de Paula  
Ricardo Tomoiti Kodaira

**2007/2014** Bacharelado em Física

Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, UNESP, Brasil

**2014/2016** Mestrado em Engenharia Mecânica

Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, UNESP, Brasil

## **Agradecimentos**

Gostaria de agradecer todos que estiveram presentes e de alguma forma ajudaram este trabalho ser concluído.

À minha família por todo tipo de apoio e paciência desde sempre.

Aos amigos por tornarem a vida um pouco mais leve.

Ao meu orientador e amigo Prof. Dr. Rogério Pinto Mota, pelo apoio não só na pesquisa como na vida em geral.

Aos demais professores e integrantes do grupo de Plasmas da FEG-UNESP, principalmente Prof. Dr. Konstantin Georgiev Kostov, Prof. Dr. Roberto Izumi Honda e Dr. Pedro William Paiva Moreira Junior pelas discussões profícuas.

To the BSO group from the INP-Greifswald, mainly to Dr. Katja Fricke for having me there and providing me the opportunity to improve myself and making this work possible.

Gostaria de agradecer à UNESP pelo suporte e pela infraestrutura no Brasil e ao e ao Leibniz Institute for Plasma Science and Technology (INP-Greifswald – Alemanha) pela infraestrutura e suporte no exterior que possibilitaram a realização deste trabalho.

Em especial, agradeço à Thalita Mayumi Castaldelli Nishime por estar sempre comigo e me apoiar e ajudar em tudo o que faço, neste ou em outro continente.

Obrigado.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior- Brasil (CAPES) - código de financiamento 001.

O presente trabalho foi realizado com apoio do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) em parceria com o Serviço Alemão de Intercâmbio Acadêmico (DAAD)- processo 290317/2017-7.

“Wisdom comes from experience. Experience is often a result of lack of wisdom.”

— Terry Pratchett

## RESUMO

Polímeros a plasma são uma classe de materiais que possuem aplicações em diversos tipos de indústrias, como biomédica, alimentícia, embalagens, eletrônica, farmacêutica, entre outras. Esses materiais possuem características que os diferem dos polímeros convencionais, como uma estrutura química ordenada aleatoriamente, boa adesão a diferentes substratos e possuem cadeias muito entrelaçadas. Estes polímeros podem ser utilizados para a função de *drug delivery*, podem ser carregados com um medicamento e liberá-lo quando *in vivo*, este conceito de *drug delivery* permite a realização de um tratamento localizado e com uma dose mais segura de medicamento. O processo de polimerização a plasma também tem características que o difere da polimerização convencional, ele é capaz de realizar reações que demandam muita energia e não poderiam acontecer por química convencional, os parâmetros aplicados podem ser ajustados para customizar até certo ponto o material obtido e não gera resíduos. Inicialmente a polimerização a plasma era realizada em baixa pressão, mais recentemente a alternativa de realizar o processo em pressão atmosférica vêm ganhando destaque por ser relativamente mais barata e pelas características diferentes da descarga e dos polímeros a plasma resultantes. Existem muitas configurações de fontes de plasma em pressão atmosférico, dentre elas os jatos de plasma (APPJs), nestas fontes o plasma é gerado por descargas DBD ou corona no interior de tubos ou cavidades e é expelida para o ambiente externo. Esse plasma expelido pode ser utilizado para promover a polimerização a plasma, tratamento de materiais ou até de tecido vivo. Neste trabalho um APPJ foi utilizado para promover a polimerização de duas misturas, uma entre HEMA e DEAEMA, outra entre THFMA e MO<sub>x</sub>, algumas proporções das misturas foram testadas, mas para a mistura THFMA:MO<sub>x</sub> apenas uma obteve sucesso. O processo de polimerização se deu ao aplicar o APPJ sobre substratos aspergidos com as misturas precursoras em fase líquida. A droga utilizada para realizar os testes de liberação foi o Azul de Metileno, que é facilmente detectada por espectroscopia UV-Vis. As estruturas moleculares dos filmes, assim como a incorporação do medicamento, foram analisadas por FTIR. A composição atômica foi averiguada por XPS. A topografia dos polímeros obtidos foi analisada por AFM. Os filmes apresentaram-se estáveis em água e foram bem-sucedidos em reter e liberar a droga posteriormente.

**PALAVRAS-CHAVE:** Polimerização a Plasma. APPJ. Drug Delivery. Azul de Metileno. HEMA. DEAEMA. MO<sub>x</sub>. THFMA.



## ABSTRACT

Plasma polymers are a class of materials that have applications in several types of industries, such as biomedical, food, packaging, electronics, pharmacy, among others. These materials have characteristics that differ from conventional polymers, such as a randomly ordered chemical structure, good adhesion to different substrates and have very interlaced chains. These polymers can be used for drug delivery action, they can be loaded with a drug and release it when *in vivo*. This concept of drug delivery allows a localized treatment with a safer dose of medication. The plasma polymerization process also has characteristics that differ from conventional polymerization. It can perform reactions that require a lot of energy and could not happen in conventional chemistry, the process parameters applied can be adjusted to customize to some extent the material obtained and does not generate waste. Initially, plasma polymerization was performed at low pressure, but more recently the alternative of performing the process at atmospheric pressure has been gaining prominence because it is relatively cheaper and due to the different characteristics of the discharge, as well as the resulting plasma polymers. There are many configurations of atmospheric pressure plasma sources, among them plasma jets (APPJs). In these sources the plasma is generated by DBD or corona discharges inside tubes or cavities and is ejected to the outside environment. This expelled plasma can be used to promote plasma polymerization, treatment of materials or even living tissue. In this work an APPJ was used to promote the polymerization of two mixtures, one between HEMA and DEAEMA, another between THFMA and MO<sub>x</sub>. Some proportions of the mixtures were tested, but for the THFMA:MO<sub>x</sub> mixture only one was successful. The polymerization process took place by applying the APPJ on sprayed substrates with the liquid phase precursor mixtures. The drug used for the drug release tests was Methylene Blue, which is easily detected by UV-Vis spectroscopy. The molecular structures of the films, as well as the drug's incorporation, were analyzed by FTIR. The atomic composition was verified by XPS. The topography of the obtained polymers was analyzed by AFM. The films were stable in water and were successful in retaining and later releasing the drug.

**KEYWORDS:** Plasma Polymerization. APPJ. Drug Delivery. Methylene Blue. HEMA. DEAEMA. MO<sub>x</sub>. THFMA.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Curvas de Paschen para diferentes gases.....	18
Figura 2 - Esquema da formação do <i>streamer</i> .....	19
Figura 3 - Esquema do APPJ utilizado .....	20
Figura 4 - Propagação de um <i>plasma bullet</i> gerada por um APPJ .....	21
Figura 5 - Mecanismo de polimerização a plasma em baixa pressão proposto por Yasuda.....	23
Figura 6 - Esquema da diferença entre um polímero convencional e um polímero a plasma .....	24
Figura 7 - Biodisponibilidade de medicamentos em relação ao tempo de acordo com a forma de admissão no corpo, por via intravenosa, intramuscular, subcutânea ou oral .....	28
Figura 8 - Esquema da liberação da droga por um filme polimérico. Acima observa-se a droga difundindo-se para fora do filme, abaixo o filme se degrada, liberando a droga contida .....	29
Figura 9 – a) Esquema do APPJ utilizado para a polimerização; b) trajeto do APPJ sobre a amostra durante o processo de polimerização .....	30
Figura 10 - Representação e nomenclatura das estruturas de multicamadas intercaladas entre MB e o polímero a plasma.....	31
Figura 11 - Estrutura molecular dos monômeros utilizados para a produção das misturas precursoras dos polímeros neste trabalho .....	33
Figura 12 - Estrutura molecular do Azul de Metileno e da Clorexidina .....	34
Figura 13 - Espectro UV-Vis do MB para diferentes concentrações.....	38
Figura 14 - Curva de calibração para o MB deste trabalho .....	39
Figura 15 - Esquema do processo de liberação cumulativa, um mL da solução é removido e completado com 1mL de água destilada em cada amostra retirada.....	40
Figura 16 - Esquema do processo completo desde a polimerização até a incorporação e liberação do medicamento .....	41
Figura 17 - Imagem do pp-TMOx (a) logo após a polimerização; (b) seco após 1h imerso em água; (c) seco após uma segunda imersão de 2h em água .....	46
Figura 18 - AFM do pp-TMOx (a) logo após a polimerização; (b) seco após 1h imerso em água. .....	46
Figura 19 - Foto tirada do pp-HD11 em que o APPJ permaneceu estático posicionado sobre o centro do substrato coberto pelo precursor. ....	47

Figura 20 – Imagens de AFM da região mais fina e próxima às bordas do pp-HD14 em (a) logo após ser depositado; (b) após 1h em água .....	48
Figura 21 - Imagens de AFM da região mais espessa, próximo ao centro da amostra pp-HD14 em (a) logo após ser depositado; (b) após 1h em água .....	49
Figura 22 - Imagens de AFM da região mais espessa do pp-HD41 em (a) logo após ser depositado; (b) após 1h em água.....	49
Figura 23 - Imagens de AFM do pp-HD11 em (a) logo após ser depositado; (b) após 1h em água .....	50
Figura 24 - Imagem do pp-HD11 em (a) logo após ser depositado; (b) seco após 1h em água; (c) seco após mais 2 horas em água.....	50
Figura 25 - Imagem do ppHD11 em (a) logo após ser depositado; (b) seco após 1h em água; ....	50
Figura 26 - Imagem do pp-HD11 com (a) uma camada e (b) duas camadas de polímero sobrepostas.....	52
Figura 27 - Espectros FTIR dos polímeros depositados a plasma dos monômeros HEMA e DEAEMA separadamente. Na figura estão indicados alguns dos grupos funcionais observados.	53
Figura 28 - Espectro FTIR de polímeros crescidos a partir da mistura HD11. ....	54
Figura 29 - FTIR do polímero a plasma obtidos a partir do monômero MOx .....	55
Figura 30 - FTIR do polímero a plasma obtidos a partir da mistura TMOx .....	55
Figura 31 - FTIR do polímero a plasma obtidos a partir da mistura TMOx em diferentes proporções .....	56
Figura 32 - Espectro FTIR do pp-HD11 antes e após imersão em água .....	57
Figura 33 - Espectro FTIR do pp-TMOx antes e após imersão em água .....	57
Figura 34 - Espectro FTIR de MB seco sobre substrato de Si. Observa-se um pico característico em $1600\text{ cm}^{-1}$ , correspondente a ligações C=N e C=C. ....	58
Figura 35 - Espectro FTIR do polímero proveniente da mistura HD incorporado com MB com uma e duas camadas. À esquerda o espectro completo, à direita ampliado na região de absorção do MB ( $1600\text{ cm}^{-1}$ ).....	59
Figura 36 - Espectro FTIR do polímero proveniente da mistura TMOx incorporado com MB. À esquerda o espectro completo, à direita ampliado na região de absorção do MB ( $1600\text{ cm}^{-1}$ ). ....	60
Figura 37 - Espectro FTIR do polímero a plasma da mistura HD e após a incorporação de Clorexidina .....	61

Figura 38 - Espectro FTIR do polímero a plasma da mistura TMOx e após incorporação de Clorexidina .....	61
Figura 39 - XPS dos polímeros pp-TMOx. pp-HD11, pp-HD12 e pp-HD41 .....	63
Figura 40 - XPS em escala logarítima dos polímeros pp-TMOx. pp-HD11, pp-HD12 e pp-HD41 .....	63
Figura 41 - Liberação de MB por filmes de: a) pp-HD e b) pp-TMOx ao longo do tempo .....	65
Figura 42 - Liberação de MB pp-HD em depositados com diferentes proporções de HEMA e DEAEMA na mistura: a) pp-HD14 e b) pp-HD41 ao longo do tempo.....	65
Figura 43 - Liberação de MB incorporado em pp-HD em diferentes configurações: a) MB entre duas camadas iguais de pp-HD (1x1x1), b) MB sob uma camada mais espessa de pp-HD (1x1x2) e c) Duas camadas de MB intercaladas entre camadas de pp-HD (1x1x1x1x1) .....	66
Figura 44 - Curvas normalizadas e sobrepostas da liberação de MB incorporado em pp-HD para os casos 1x1x1, 1x1x2 e 1x1x1x1x1. a) em escala linear; b) em escala logarítma.....	67
Figura 45 - Liberação de MB incorporado em pp-TMOx em duas diferentes configurações: a) MB entre duas camadas iguais de pp-HD (1x1x1), b) MB sob uma camada mais espessa de pp-HD (1x1x2).....	68
Figura 46 - Curvas normalizadas e sobrepostas da liberação de MB incorporado em pp-TMOx para os casos 1x1x1, 1x1x2 em escala logarítma. ....	68

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AFM	Microscopia de Força Atômica
APPJ	Jato de Plasma em Pressão Atmosférica
DBD	Descarga por Barreira Dielétrica
DEAEMA	2-Dietilaminoetil Metacrilato
FTIR	Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier
HD	HEMA+DEAEMA
HEMA	Hydroxietil Metacrilato
MB	Azul de Metileno
MOx	2-Metil-2-Oxazolina
pp-	Polímero a Plasma
THFMA	Tetrahidrofurfuril Metacrilato
TMOx	THFMA+MOx
UV-Vis	Espectroscopia no Ultra Violeta e Visível
XPS	Espectroscopia de fotoelétrons excitados por raios X

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>13</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b> .....	<b>16</b>
2.1	JATO DE PLASMA EM PRESSÃO ATMOSFÉRICA (APPJ).....	16
2.2	POLIMERIZAÇÃO A PLASMA.....	22
2.3	FARMACODINÂMICA E DRUG DELIVERY .....	27
<b>3</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	<b>30</b>
3.1	A FONTE DE PLASMA E OS PARÂMETROS DE POLIMERIZAÇÃO .....	30
3.2	SUBSTRATOS, MONÔMEROS E MEDICAMENTOS .....	32
3.3	INCORPORAÇÃO E LIBERAÇÃO DE DROGAS POR POLÍMEROS.....	34
<b>3.3.1</b>	<b>Liberção Cumulativa</b> .....	<b>35</b>
<b>3.3.2</b>	<b>Lei de Lambert-Beer</b> .....	<b>37</b>
3.4	TÉCNICAS PARA CARACTERIZAÇÃO E EQUIPAMENTOS.....	42
<b>3.4.1</b>	<b>FTIR</b> .....	<b>42</b>
<b>3.4.2</b>	<b>XPS</b> .....	<b>42</b>
<b>3.4.3</b>	<b>UV/Vis</b> .....	<b>43</b>
<b>3.4.4</b>	<b>AFM</b> .....	<b>43</b>
<b>4</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	<b>44</b>
<b>4.1</b>	<b>Topografia</b> .....	<b>45</b>
<b>4.1.1</b>	<b>pp-TMOx</b> .....	<b>45</b>
<b>4.1.2</b>	<b>pp-HD</b> .....	<b>46</b>
<b>4.2</b>	<b>Estrutura Molecular (FTIR)</b> .....	<b>52</b>
<b>4.3</b>	<b>Estabilidade em água dos polímeros</b> .....	<b>56</b>
<b>4.4</b>	<b>Espectro FTIR do MB e sua incorporação nos polímeros a plasma</b> .....	<b>58</b>
<b>4.4.1</b>	<b>Teste com Clorexidina</b> .....	<b>60</b>
<b>4.5</b>	<b>Composição atômica dos polímeros a plasma</b> .....	<b>62</b>
<b>4.6</b>	<b>Testes de liberação do MB</b> .....	<b>64</b>
<b>4.6.1</b>	<b>Múltiplas camadas</b> .....	<b>66</b>
<b>5</b>	<b>CONCLUSÕES</b> .....	<b>70</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Plasmas oferecem duas características principais que são de grande importância para aplicações na indústria. Primeiro, eles podem ter temperaturas e densidades de energia bem maiores do que poderiam ser atingidas através de qualquer processo químico (ALGATTI *et al.*, 2009; GRIMOLDI *et al.*, 2009; MARINS *et al.*, 2011). Segundo, os plasmas são capazes de produzir várias espécies de partículas energéticas (elétrons, íons, radicais livres, átomos e moléculas excitadas, fótons, etc.), que iniciam reações químicas e/ou processos físicos que dificilmente ou nunca iriam ocorrer em qualquer reator gerenciado por processo químico convencional (R. D'AGOSTINO F. FRACASSI, 1997; YASUDA, 2012). Estas espécies quimicamente ativas podem interagir com a superfície de diversos materiais de maneira única, eficaz e com relativo baixo custo financeiro, além de produzir modificações que não seriam possíveis por outros métodos. As espécies ativas, mais procuradas no meio tecnológico são frequentemente produzidas através de descargas tipo filamentar ou glow, que apresentam baixas densidades de energia. Esses processos são conhecidos por tratamento e deposição de materiais por plasma não térmico, dentre estes, têm-se os de natureza polimerizante.

Recobrimentos poliméricos depositados a plasmas são versáteis e apresentam baixo custo de produção. As condições de deposição influenciam nas propriedades dos filmes obtidos, garantindo um grande controle para a obtenção de características desejáveis para sua aplicação. O campo de aplicação para estes filmes é grande, incluindo revestimentos ópticos, eletrônicos, biológicos, farmacológicos, mecânicos, etc (D'AGOSTINO *et al.*, 2005; GHASEMI *et al.*, 2011; LI; CHU, 2016; PESSOA *et al.*, 2015; RANGEL *et al.*, 2005; RATNER; HOFFMAN, 2013; SANTOS *et al.*, 2004). O foco deste estudo foi em aplicações biológicas e farmacológicas, porém outras aplicações podem ser possíveis dependendo das características dos filmes obtidos.

Polímeros a plasma podem ser depositados tanto em baixa pressão quanto em pressão atmosférica, ambas as técnicas apresentam suas características, vantagens e desvantagens. Em baixa pressão, é possível criar uma atmosfera livre de impurezas e têm-se mais liberdade quanto ao formato do substrato, limitado apenas pelo tamanho da câmara. Porém, plasmas em baixa pressão tem seu custo elevado pela necessidade de um sistema de vácuo. Além de consumir mais

tempo devido à necessidade de evacuação da câmara, os processos a baixa pressão também restringem os precursores que podem ser utilizados. Normalmente precisam poder ser vaporizados para serem admitidos na câmara ou pulverizados por sputtering de algum alvo sólido no interior do reator. Em pressão atmosférica, por não necessitar de um sistema de vácuo, o processo pode se tornar mais rápido e barato, e por não estar limitado por uma câmara de vácuo, também se torna mais versátil quanto à escolha dos precursores utilizados, podendo-se utilizar monômeros em fase líquida ou que não possam ser vaporizados e coloides. (MAUCHAUFFÉ *et al.*, 2016; SCHÄFER *et al.*, 2017; TATOULIAN; AREFI-KHONSARI; BORRA, 2007)

Existem diferentes configurações de reatores para a geração de plasmas em pressão atmosférica. Uma delas é a de Jato de Plasma em Pressão Atmosférica (APPJ), no qual o plasma é expelido para fora de um tubo e pode interagir com o meio externo ao reator. (ADAMOVICH *et al.*, 2017; KIM *et al.*, 2016; TENDERO *et al.*, 2006)

Para algumas aplicações biológicas, uma característica importante é a interação do material com células. A resposta de células em materiais implantados *in vivo* é dada principalmente pela interação com a superfície deste material (HAYWARD; CAMERON; PRZYBORSKI, 2014). Muitas vezes, um material com propriedades mecânicas desejáveis não tem propriedades adequadas em sua superfície, dependendo de sua aplicação. Entretanto, um recobrimento com um filme fino preservaria as características do volume, alterando apenas sua superfície, aumentando as possibilidades de aplicações deste material. O recobrimento destes materiais pode, por exemplo, melhorar a aceitação do implante pelo organismo favorecendo o crescimento de determinadas células sobre ele e acelerar o processo de recuperação após uma cirurgia. Um dos métodos possíveis para realizar este recobrimento é a deposição de polímeros a plasma. Os materiais depositados por esta técnica são homogêneos e livres de defeitos, o que é importante para que não haja contato entre o meio externo e o objeto recoberto. O método de deposição a plasma também possibilita que a deposição ocorra em superfícies de diferentes formatos (ANDERSON; MARCHANT, 2000; CHU, 2002; HAYWARD; CAMERON; PRZYBORSKI, 2014).

Outra aplicação biológica da polimerização a plasma pode se dar na administração de medicamentos. Os métodos tradicionais (como por via oral ou intravenosa) são muitas vezes eficazes, porém ineficientes, visto que ao ser transportada pelo corpo, parte da droga é eliminada ou consumida por ele antes de agir na região afetada; assim, normalmente é prescrita uma dosagem



maior que a necessária para combater o problema (BERTRAND; LEROUX, 2012; DOWLING *et al.*, 2016; ZELIKIN, 2010). Estes métodos podem intoxicar o paciente e afetar outras partes saudáveis do corpo.

Ao aplicar a droga apenas na região necessária é possível minimizar sua dose e reduzir os efeitos adversos; também se pode permitir uma liberação constante de medicamento por um longo período de tempo (ALLEN; CULLIS, 2004; LU; GAO, 2010). Ao conceito de administração de medicamento de forma que ele chegue ao lugar necessário e/ou possa liberar doses controladas por um período de tempo no organismo dá-se o nome de “*drug delivery*”.

Existem diversos métodos em estudo para administração localizada e regular de medicamentos. Estes são métodos que vem sendo estudados para tratamentos de cânceres, infecções, patologias em órgãos específicos, inflamações em implantes recentes e outras afecções que necessitam de medicação (LIU; JONES; GU, 2012; TIMKO *et al.*, 2011; VILAR; TULLA-PUCHE; ALBERICIO, 2012; WILCZEWSKA *et al.*, 2012; ZHANG; CHAN; LEONG, 2013).

Uma das formas utilizadas para *drug delivery* é através de medicamentos incorporados em filmes poliméricos (BERNARDS *et al.*, 2012). A incorporação pode se dar ao imergir o polímero em uma solução contendo o medicamento ou introduzi-lo no meio plasma para ser incorporado durante a produção do filme (ZELIKIN, 2010). O segundo método necessita de cuidados quanto às condições aplicadas, pois uma fragmentação do medicamento poderia alterar suas características, podendo perder seu efeito ou mesmo se tornar tóxico.

Neste trabalho, foram obtidos polímeros a plasma para fins de *drug delivery*. Para a polimerização, a fonte de plasma utilizada foi um APPJ. A polimerização se deu ao aplicar o plasma diretamente nas superfícies dos substratos que estavam cobertos com precursores líquidos. Os filmes foram testados para averiguar se eram adequados para uma utilização *drug delivery*, verificando sua capacidade de reter e liberar um medicamento.

## 2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1 JATO DE PLASMA EM PRESSÃO ATMOSFÉRICA (APPJ)

Plasmas ocorrem com frequência na natureza e na Terra aparecem em fenômenos como as auroras polares e os raios, e no universo como as estrelas e nebulosas, por exemplo. Mas plasmas também podem ser gerados em laboratório e possuem um vasto campo de aplicações em diversos tipos de indústrias, como médica, biológica, eletrônica, materiais, entre outras.

Em uma definição simplificada, plasma é um gás parcial ou totalmente ionizado, onde coexistem íons, elétrons livres, moléculas e átomos neutros e excitados. Plasmas são eletricamente neutros em seu volume, propriedade chamada de quasineutralidade, possuem um comportamento coletivo e a interação eletrostática é dominante. (BITTENCOURT, 2004; TENDERO *et al.*, 2006)

Para manter a propriedade de quasineutralidade, os portadores de carga negativa e positiva precisam existir em quantidade equivalente no meio, normalmente isso implica em uma população equivalente de íons e elétrons, porém, quando o plasma é gerado em gases eletronegativos, como oxigênio e flúor, estes elementos capturam os elétrons para formar íons negativos. Estes íons acabam por repelirem os elétrons para a fronteira do plasma, tornando-o um plasma com interações predominantes entre os íons positivos e negativos, mantendo a quasineutralidade. (BITTENCOURT, 2004)

Plasmas podem ser quentes (em equilíbrio termodinâmico, ou térmicos) ou frios (fora do equilíbrio termodinâmico, ou não-térmicos). No primeiro tipo, geralmente, o grau de ionização é elevado, podendo chegar a 100%, e os elétrons possuem energia próxima às dos íons, no segundo o grau de ionização é baixo, podendo atingir porcentagens abaixo de 1%, nele os elétrons possuem energia muito superior ao restante do plasma. (FRANKLIN, 2002; VON KEUDELL; SCHULZ-VON DER GATHEN, 2017)

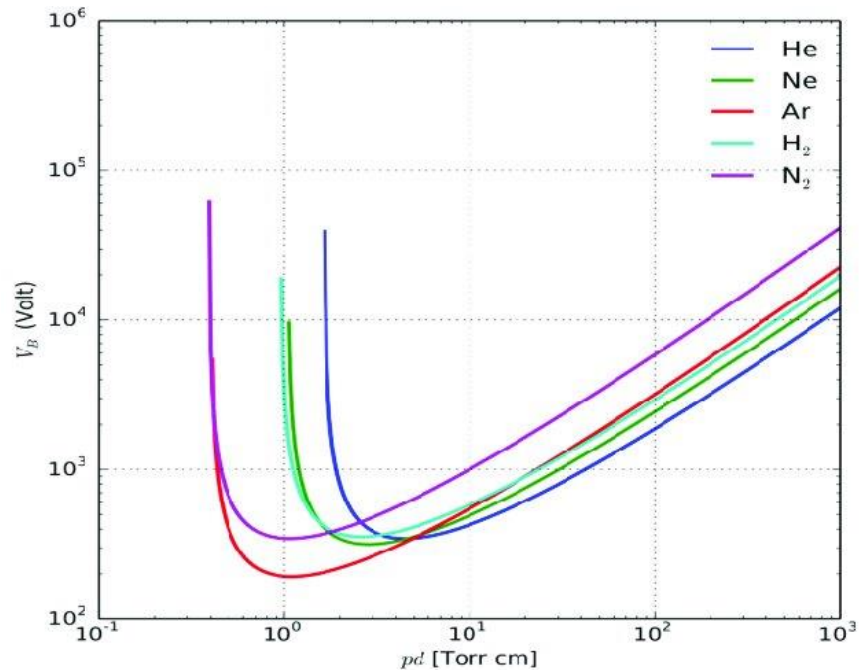
A temperatura do gás implica em sua viabilidade para aplicações, um plasma quente possui temperaturas da ordem de milhares de Kelvin, enquanto plasmas frios podem operar em temperatura ambiente ou pouco acima dela. A discrepância entre a temperatura dos elétrons e dos íons é atrativa para processamento de materiais e polimerização pois estes elétrons possuem energia

suficiente para induzir diversas reações químicas sem que a descarga cause alterações nos materiais por excesso de temperatura.

Diversos processos podem ser utilizados para a geração de plasmas não-térmicos, por campo elétrico, aquecimento ou radiação. Ao se aplicar um campo elétrico intenso em um gás, elétrons livres presentes no meio são acelerados e podem colidir de forma inelástica com os átomos ou moléculas liberando novos elétrons e criando íons. Estes elétrons por sua vez podem continuar colidindo com outros átomos e repetindo o processo, causando uma reação em cadeia conhecida como “Avalanche de Townsend” que inicia e mantém o plasma (BITTENCOURT, 2004). Para que os elétrons tenham energia suficiente para conseguir ionizar os átomos ou moléculas presentes no gás, pode-se aumentar a intensidade do campo elétrico aplicado ou o livre caminho médio dos elétrons, podendo ser acelerado por uma maior distância sem perder energia em colisões. Em um reator de placas paralelas alimentado por uma fonte de tensão DC, a tensão de ruptura  $V_b$  é a mínima necessária para iniciar o processo de ionização e tem uma relação direta com o livre caminho médio dos elétrons, que por sua vez é inversamente proporcional à pressão  $p$  do gás, e a distância  $d$  entre os eletrodos que estão gerando o campo elétrico. Esta relação é dada pela lei de Paschen e nela têm-se a relação direta entre  $V_b$  e o produto  $pd$  para cada gás. (LIEBERMAN; LICHTENBERG, 2005)

Na Figura 1, observam-se curvas de Paschen para diferentes gases. Nelas podem ser observadas suas respectivas tensões de rupturas em função do produto  $pd$ , onde as curvas mostradas são todas para tensão DC. O uso de fontes AC traz outros processos que também têm influência na tensão de ruptura. A tensão necessária para iniciar a avalanche de Townsend aumenta com o aumento da pressão, isso se dá pelo aumento da taxa de colisões dos elétrons, impedindo que adquiram a energia necessária para promover a ionização. No outro extremo observa-se um comportamento assintótico de  $V_b$ , e nessas condições a pressão é muito baixa. Isso significa que o gás se torna tão rarefeito que, mesmo com os elétrons obtendo energia suficiente para a ionização, as colisões se tornam menos prováveis. Outra observação a se fazer é que  $V_b$  varia para diferentes gases nas mesmas condições de  $pd$ . Isso se dá devido a suas diferentes seções de choque, o que está diretamente relacionado com as energias de ionização. (LIEBERMAN; LICHTENBERG, 2005)

Figura 1 - Curvas de Paschen para diferentes gases



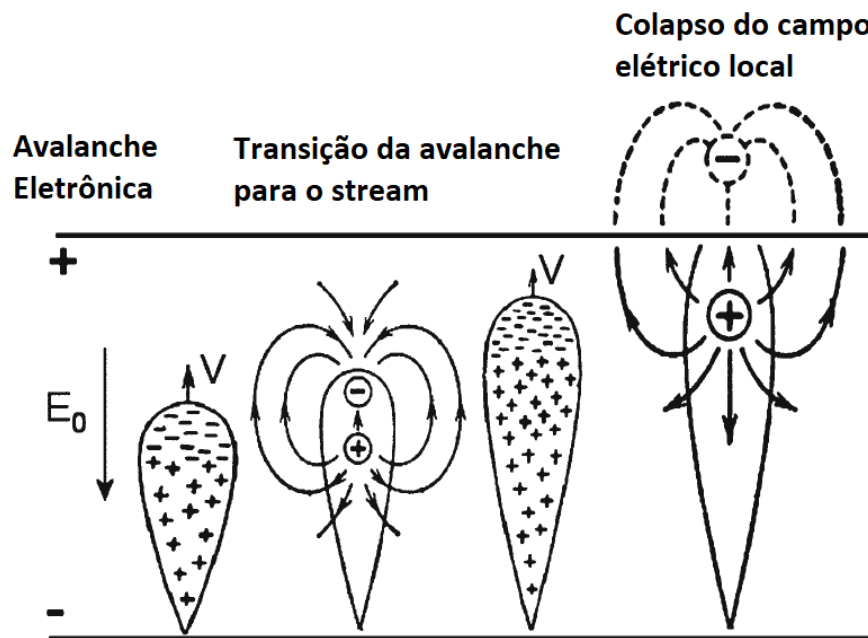
Fonte: (DAS; DALEI; BARIK, 2018)

Em pressão atmosférica, a pressão não pode ser controlada e para compensar, de acordo com a curva de Paschen, a tensão teria de ser maior e a distância muito pequena. Para a geração de plasmas não-térmicos em pressão atmosférica, outros artifícios precisam ser usados, como adição de barreiras dielétricas e o uso tensões alternadas em frequências elevadas (TENDERO *et al.*, 2006). Em plasmas em pressão atmosférica, a formação do plasma não se dá pela avalanche de Townsend, mas pela formação de *streamers*.

Descargas geradas entre dois eletrodos onde um ou ambos estão cobertos por um material dielétrico são chamadas de descarga por barreira dielétrica (DBD). A maior parte da população eletrônica, quando em pressão atmosférica, não possui energia suficiente para começar a ionização e a subsequente avalanche de Townsend, porém, há uma pequena população de elétrons energéticos na cauda da distribuição de energia eletrônica. Tais elétrons conseguem ionizar ao colidir com um átomo ou molécula no gás, liberando elétrons secundários que geram campos elétricos em uma pequena avalanche local que forma uma frente de ionização e se move em direção ao anodo,

formando o *streamer*, um caminho que facilita a passagem de uma corrente eletrônica que se acumula no anodo. Esse acúmulo de elétrons no anodo gera um campo elétrico contrário que cresce até colapsar o campo elétrico local e extinguir a descarga. Após a extinção do plasma, ainda resta um alto nível de excitação vibracional e eletrônica e íons no canal formado, esta região é chamada de descarga remanescente. Este caminho formado facilita uma nova descarga por ele quando a polaridade da tensão aplicada é invertida. Com a frequência certa, esse fenômeno permite a repetição da descarga no mesmo local, dando a impressão visual de um único filamento constante. Este tempo de descarga remanescente que permite que o plasma se forme na mesma região novamente é chamado de efeito memória (CHIROKOV *et al.*, 2006; ZELENY, 1942). Na Figura 2 é exibido um esquema da formação do *streamer*.

Figura 2 - Esquema da formação do *streamer*



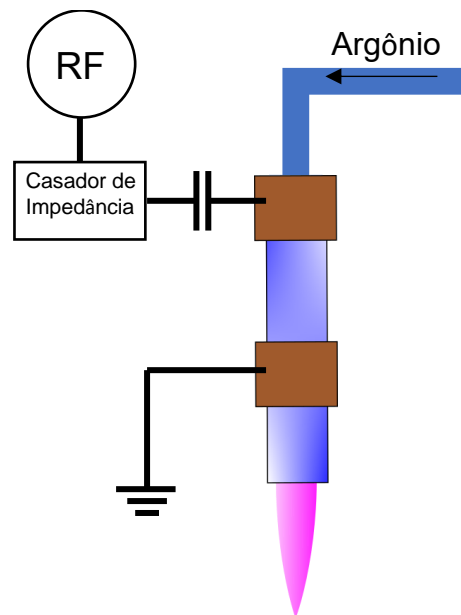
Fonte: (CHIROKOV *et al.*, 2006)

Existem muitas configurações possíveis para fontes de plasma em pressão atmosférica (LU; LAROSSI; PUECH, 2012; TENDERO *et al.*, 2006), um subtipo dessas configurações são os Jatos de Plasma em Pressão Atmosférica (APPJ, da sigla em inglês). Existem APPJs em diversas configurações, com diversas geometrias de eletrodos e diferentes parâmetros de alimentação de

tensão e gases. A configuração do APPJ está diretamente relacionada à natureza da descarga gerada. (WINTER; BRANDENBURG; WELTMANN, 2015)

Este trabalho foi focado em uma configuração específica, um jato de plasma cilíndrico de quartzo, com dois eletrodos anelares externos, com um dos eletrodos alimentado por uma fonte RF e o outro aterrado, o plasma foi gerado em um fluxo de argônio como mostrado no esquema na Figura 3.

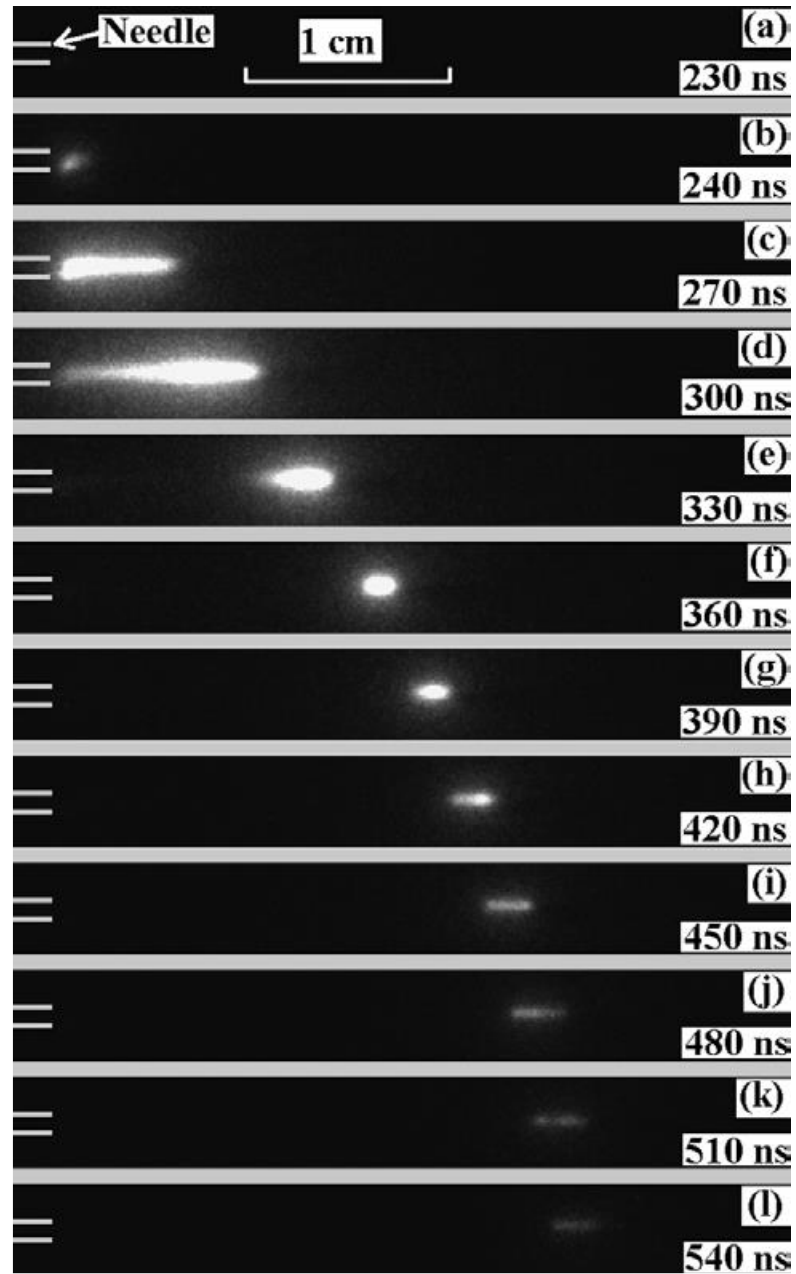
Figura 3 - Esquema do APPJ utilizado



Fonte: Autoria Própria

A descarga nesta configuração de APPJ ocorre no interior do tubo de quartzo na região entre os eletrodos e é carregada para fora pelo fluxo do gás. A descarga se propaga na forma de *plasma bullets* (LU; LAROUSSI; PUECH, 2012; TESCHKE *et al.*, 2005), que são similares a pequenos projéteis de plasma que atingem velocidades da ordem de  $10^4$  m/s se propagando por um caminho definido similar a um guia de ondas de ionização. Devido à alta velocidade dos *plasma bullets* e a repetição do fenômeno em alta frequência, têm-se a impressão do plasma expelido ser uma pluma contínua e homogênea a olho nu. Fotos da propagação de um *plasma bullet* obtidas por LU *et al.* com câmera de alta velocidade podem ser observadas na Figura 4.

Figura 4 - Propagação de um *plasma bullet* gerada por um APPJ



Fonte: (LU; LAROSSI; PUECH, 2012)

## 2.2 POLIMERIZAÇÃO A PLASMA

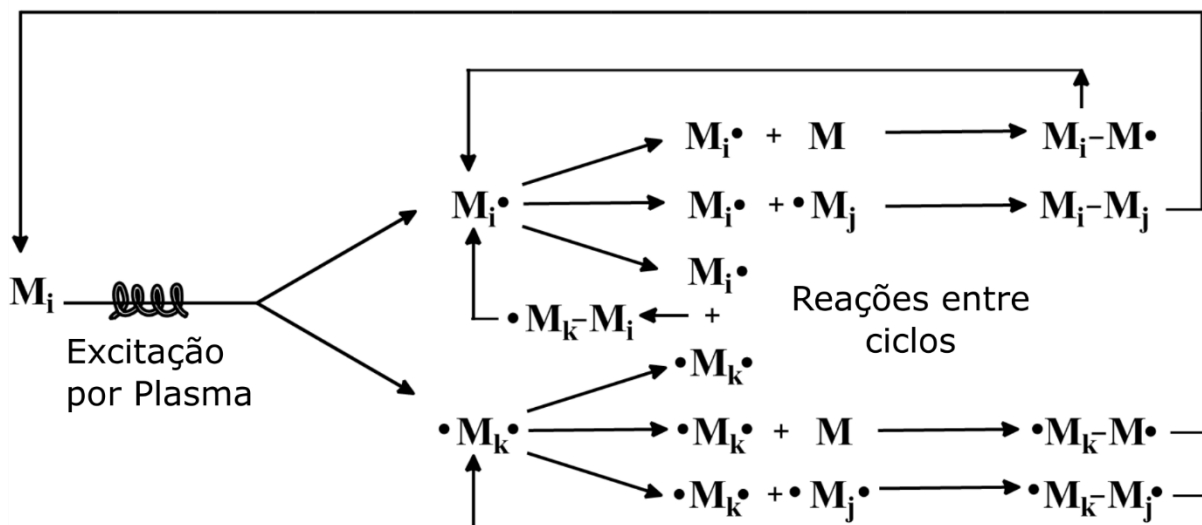
Os primeiros registros de polimerização através de descargas elétricas datam do fim do século XVIII. Apesar disso, os estudos dos processos da polimerização a plasma são mais recentes. Apenas em 1920 Irving Langmuir fez as primeiras descrições dos meios plasma e deu início à ciência de plasmas (YASUDA, 2012). Ao longo do século XX os estudos de polimerização a plasma eram principalmente em baixa pressão, mas processos em pressão atmosférica têm atraído atenção mais recentemente devido a sua versatilidade e baixo custo financeiro, por não precisar de um sistema de vácuo, e vantagem em termos de tempo. Além disso, processos em pressão atmosférica apresentam taxas de deposição mais elevadas e a possibilidade de utilizar outros tipos de monômeros menos voláteis. Porém a utilização de um sistema aberto traz outros desafios, como o de não ser possível controlar a atmosfera na qual o processo ocorre, o que torna a presença de vapor de água e oxigênio uma constante. Além disso, essa configuração tem outras limitações geométricas, por exemplo, um reator DBD de placas paralelas limita a espessura do substrato a apenas alguns milímetros ou em casos de APPJ, a área de atuação do plasma é pequena em comparação com sistemas em baixa pressão. É importante salientar, também, que os materiais produzidos em baixa pressão e em pressão atmosférica possuem características diferentes, mesmo provenientes de um mesmo precursor, devido à natureza de cada processo.

O mecanismo da polimerização a plasma em baixa pressão foi proposto por Yasuda (YASUDA, 2012). Nele foi proposto uma reação de polimerização por recombinação de radicais. O monômero é admitido no interior do reator em forma de vapor ou gás e, ao ser incorporado ao plasma, parte dele é fragmentado, principalmente, por colisões com elétrons energéticos (THIRY *et al.*, 2016). Os radicais formados são extremamente reativos e podem se ligar a alguma superfície ao entrar em contato com ela, ou podem se recombinar entre si ainda em suspensão. Este processo de fragmentação e recombinação ocorre sucessivas vezes, enquanto o filme cresce conforme estas espécies alcançam o substrato posicionado no interior do reator. Além destas recombinações no plasma, ocorre ainda um processo de etching no polímero a plasma já depositado no substrato. Este etching compete com a polimerização, joga material novamente para o plasma e quebra ligações na superfície do polímero enquanto ele vem sendo depositado. Na Figura 5, é apresentado um esquema representando o modelo proposto por Yasuda. Na imagem  $M_i$  representa o monômero



inicial, ele pode manter a estrutura inicial e apenas ter uma ligação aberta ( $M_i\cdot$ ) ou ser fragmentado e se tornar apenas uma fração do monômero inicial ( $M_k$ ).  $M_i$  ainda pode se fragmentar de diferentes formas ( $M_j$ ) e todas as recombinações possíveis realimentam o processo e isso se repete até que o plasma cesse.

Figura 5 - Mecanismo de polimerização a plasma em baixa pressão proposto por Yasuda

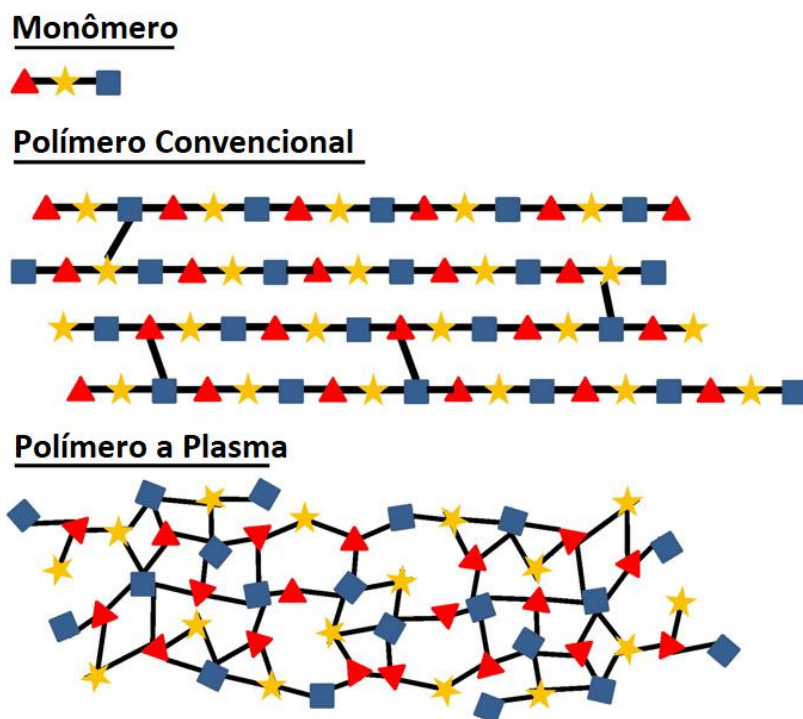


Fonte: Adaptado de (YASUDA, 2012)

Este processo de recombinação acaba por gerar uma classe única de polímeros, conhecidos por polímeros a plasma (pp-). A denominação “polímero a plasma” é importante para diferenciá-lo dos polímeros convencionais, onde ocorre a repetição periódica e ordenada de uma única estrutura (FLAMM; AUCIELLO; D’AGOSTINO, 2012). A natureza do processo de polimerização a plasma faz com que os materiais crescidos tenham entrelaçamento elevado. Há poucas semelhanças entre os polímeros a plasma e convencionais, como serem obtidos a partir de monômeros e compostos por ligações covalentes, mas suas estruturas são completamente diferentes, fazendo com que os polímeros a plasma sejam um tipo de material à parte. Apesar da aleatoriedade do processo a plasma, eles podem ser estatisticamente homogêneos caso não haja interferência para influenciar inhomogeneidade, como aplicações de campos eletromagnéticos externos ou assimetrias no reator, por exemplo. É mostrado na

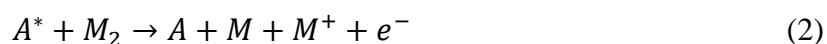
Figura 6 um exemplo genérico para exemplificar a diferença na cadeia polimérica de um polímero convencional e de um polímero a plasma. Todos os elementos do monômero estão presentes em ambos, porém no polímero convencional nota-se uma estrutura ordenada respeitando a seqüência dos átomos presentes no monômero com pouco entrelaçamento das cadeias. Já no polímero a plasma é possível observar que não há uma ordem e há um alto grau de entrelaçamento. É possível reduzir ou aumentar a aleatoriedade da estrutura do polímero a plasma através de parâmetros como potência aplicada e pressão. Ambos têm influência direta na energia da população eletrônica do plasma. Ligações covalentes possuem diversas energias de ligação diferentes dependendo dos átomos ligados, da posição na molécula e da saturação. Assim, controlando a energia dos elétrons é possível reduzir a fragmentação do monômero e obter polímeros mais regulares e bem definidos. Porém em potências muito baixas há a incorporação de oligômeros à estrutura do filme, reduzindo sua estabilidade (FRIEDRICH, 2011).

Figura 6 - Esquema da diferença entre um polímero convencional e um polímero a plasma



Fonte: Adaptado de (MERCHE; VANDENCASTEELE; RENIERS, 2012a)

Como dito anteriormente, o principal mecanismo de ionização e quebra de ligações em baixa pressão se dá por colisões com elétrons energéticos, porém quando se está operando em pressão atmosférica os elétrons possuem menos energia, perdendo relevância no processo, mas ainda podendo levar partículas a estados metaestáveis. Um dos principais caminhos de ionização em pressão atmosférica, especialmente para gases nobres, se dá por meio do efeito Penning, onde um átomo excitado a um estado metaestável colide com uma partícula neutra resultando em um íon e um elétron e trazendo o átomo excitado de volta ao estado fundamental. As equações (1) e (2) são exemplos do efeito Penning para a colisão de um átomo em um estado excitado  $A^*$  com uma molécula diatômica  $M_2$ . Que pode resultar em um íon da molécula mais um elétron livre ou pode quebrar a molécula em uma parte estável e uma ionizada, além do elétron liberado.



Para que o efeito Penning ocorra, é necessário que a energia de ionização da molécula seja inferior à energia potencial do átomo excitado. Energias típicas de estados excitados de gases comumente utilizados para a geração de descargas em pressão atmosférica como  $He^*$  e  $Ar^*$  são por volta de 19 eV e 12 eV, respectivamente (MERCHE; VANDENCASTEELE; RENIERS, 2012a). Essas energias encontram-se acima das necessárias para quebrar a maior parte das ligações covalentes. Na

Tabela 1 são mostradas energias de ligação de espécies tipicamente utilizadas.

Tabela 1 - Energias de ligação de espécies comumente encontradas

Ligações e Gases Moleculares	Energia de ligação ou dissociação (eV)
$C - C$	3.65
$C = C$	6.35
$C - H$	4.3
$C - O$	3.74
$C = O$	7.78
$C - F$	5.35
$H_2$	4.5
$N_2$	9.8
$O_2$	5.1

Fonte: (MERCHE; VANDENCASTEELE; RENIERS, 2012a)

Mesmo com energia não suficiente para ionizar um átomo neutro em pressão atmosférica, os elétrons possuem energia para interagir com espécies metaestáveis, ionizando-as pelo que é chamado de “ionização gradual” (*stepwise ionization*), como descrito na equação (3). (RAFATOV; BOGDANOV; KUDRYAVTSEV, 2012; YOUSFI *et al.*, 2012)



A polimerização a plasma em pressão atmosférica se assemelha muito à sua versão em baixa pressão. O modelo proposto por Yasuda ainda pode ser considerado para o crescimento dos polímeros, porém, o mecanismo de geração dos radicais livres não se dá mais prioritariamente por colisão com elétrons e as colisões com espécies excitadas passam a ter mais relevância no processo.

Existem duas possibilidades de admitir vapores ou gases como precursores para os polímeros depositados em pressão atmosférica por APPJ podem ser inseridos dentro da descarga ou após ela. Os polímeros a plasma resultantes podem ter propriedades distintas dependendo da escolha, isto porque dentro da região da descarga existem elétrons energéticos, íons, estados metaestáveis e geração de radiação UV. Já na região após a descarga não são encontradas as espécies com um curto tempo de vida, como íons, e os elétrons já não têm mais energia pois não estão mais sob influência do campo elétrico, restando então apenas as espécies com tempo de vida mais longos, como os estados metaestáveis, além da radiação UV. Assim, a região da descarga é muito mais reativa que a região pós-descarga promovendo uma maior fragmentação do precursor, alterando as propriedades dos polímeros depositados.

Outra vantagem apresentada pela polimerização a plasma em pressão atmosférica é a possibilidade de utilizar os monômeros ainda em seu estado líquido, sendo aspergidos tanto na região de descarga quando após ela, ampliando-se as possibilidades na escolha do precursor. A inserção do monômero na forma líquida diminui sua degradação no processo, visto que o monômero se encontra “protegido” no interior da superfície das gotículas ou da camada líquida, sendo menos suscetível a variações na potência do plasma. Este método também permite a utilização de coloides como precursores. (MERCHE; VANDENCASTEELE; RENIERS, 2012b; TATOULIAN; AREFI-KHONSARI; BORRA, 2007; WARD *et al.*, 2003)

Outra forma de realizar a polimerização de um precursor líquido é cobrir o substrato com uma camada líquida do precursor e aplicar um jato de plasma sobre ela. O processo de polimerização se inicia na interface líquido-plasma com características semelhantes ao da polimerização a plasma com precursor na forma de gás ou vapor, e ocorre ainda a interação das espécies e da radiação UV geradas pelo plasma com a superfície do precursor ainda líquido. O material precursor começa a ser consumido e polimerizado, partículas mais leves podem ser ejetadas do filme sendo formado e podem retornar a ele ou não. É possível comparar este método com a fotopolimerização por UV, mas o campo elétrico gerado no líquido quando eletricamente carregado pelo plasma torna o processo mais eficiente, além do processo a plasma ocorrer sem a necessidade de catalizadores. As reações que ocorrem abaixo da interface líquido-plasma ainda não foram amplamente estudadas e há muita pouca informação disponível na literatura. (JALABER *et al.*, 2019; MAUCHAUFFÉ *et al.*, 2016; SCHÄFER *et al.*, 2017)

### 2.3 FARMACODINÂMICA E DRUG DELIVERY

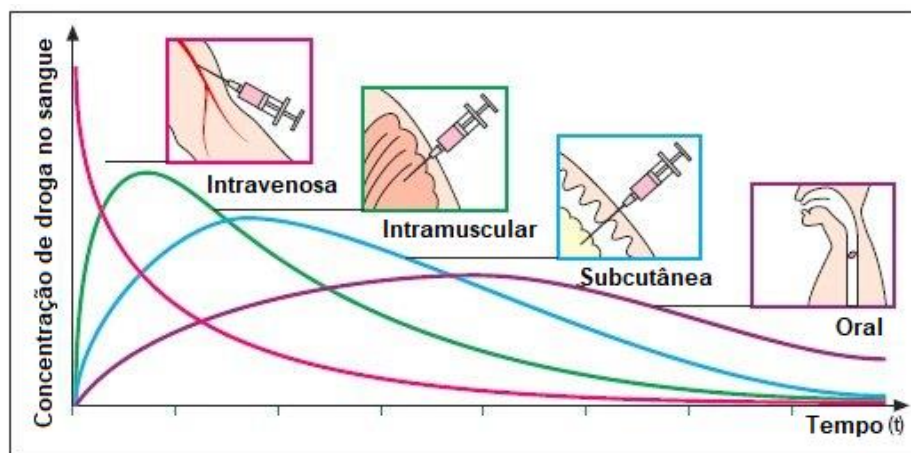
Existem diversas formas de se administrar medicamentos a um paciente, dependendo de como se espera que eles ajam no corpo e onde eles devem atuar, podendo ser de forma intravenosa, intramuscular, subcutânea, oral, entre outras. Após a admissão de um medicamento, têm-se os processos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção dele em nosso corpo.

A absorção depende da forma como o medicamento é administrado, por via intravenosa, por exemplo. Neste caso, ele chega diretamente à corrente sanguínea e é distribuído para o corpo. Por via oral, ele precisa resistir ao meio ácido do estômago e básico do duodeno, onde é absorvido, mas, para isso, precisa atravessar membranas mucosas e paredes celulares. Em cada parte desse processo, uma parte do medicamento é perdida. Após ser absorvido, ele é levado ao fígado, onde ocorre metabolização de outra parcela do medicamento por enzimas, e só então segue para a corrente sanguínea. Quando admitido por via intramuscular ou subcutânea, parte da droga é perdida pois precisa atravessar diversas paredes celulares para então poder ser distribuída pelo corpo. A distribuição da droga pelo corpo pode se dar pela corrente sanguínea ou por vasos linfáticos. O medicamento é excretado principalmente pelos rins e pelo fígado. (ALLEN; CULLIS, 2004; GOLAN; ARMSTRONG; ARMSTRONG, 2016; VILAR; TULLA-PUCHE; ALBERICIO, 2012)

O efeito de uma droga é geralmente relacionado à sua concentração no local de ação. Muitas vezes não é possível fazer esse monitoramento pois o local de ação não é acessível, como em órgãos internos, por exemplo. Assim, uma das formas de fazer esse monitoramento é pela medida da concentração da droga no plasma sanguíneo, essa concentração é chamada de biodisponibilidade.

Na Figura 7 é mostrado um esquema da biodisponibilidade ao longo do tempo dependendo do método utilizado para a aplicação do medicamento. A biodisponibilidade é medida no plasma sanguíneo, o método intravenoso apresenta uma grande concentração logo na aplicação e decai com o tempo rapidamente conforme a droga é consumida pelo organismo e eliminada. Para os outros métodos, a droga precisa atravessar diferentes barreiras fisiológicas para chegar à corrente sanguínea, como descrito anteriormente. Esse processo faz a biodisponibilidade diminuir, mas prolonga o tempo que o medicamento permanece disponível por mais tempo no organismo, visto que sua difusão pelas barreiras ocorre de maneira gradual. (GOLAN; ARMSTRONG; ARMSTRONG, 2016)

Figura 7 - Biodisponibilidade de medicamentos em relação ao tempo de acordo com a forma de admissão no corpo, por via intravenosa, intramuscular, subcutânea ou oral



Fonte: (JURASKI; MALMONGE; DAGUANO, 2017)

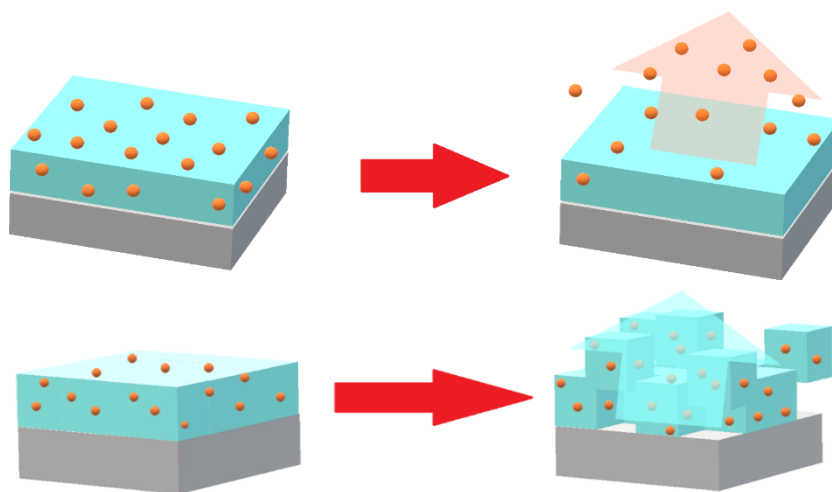
Como os medicamentos muitas vezes precisam agir em um local determinado por um certo período de tempo, para manter a biodisponibilidade necessária para o tratamento ser efetivo, é necessário aplicar uma dose grande o suficiente para compensar as perdas impostas pelas barreiras fisiológicas do corpo. Muitas vezes isso pode trazer efeitos colaterais, aumentando a toxicidade da

droga sobre outras regiões do corpo ou sobrecarregando o fígado e os rins para sua excreção, podendo levar ao surgimento de outros problemas .(BERTRAND; LEROUX, 2012)

Existem métodos para contornar os problemas relativos à superdosagem ou à admissão de drogas que tratam uma parte do corpo em detrimento de outra, como numa quimioterapia, por exemplo. Há métodos que consistem em ministrar fármacos de forma localizada e controlada no tempo. A esses métodos se dá o nome de *drug delivery*, ele permite que uma pequena quantidade de droga seja aplicada apenas na região e em quantidade necessária, diminuindo a toxicidade e evitando efeitos colaterais em outras partes do corpo, por exemplo no fígado e rins, que processam as drogas. (ALLEN; CULLIS, 2004; GOLAN; ARMSTRONG; ARMSTRONG, 2016)

Um dos sistemas utilizados para o *drug delivery* é o de filmes poliméricos carregados com o medicamento. Estes podem ser aplicados como, por exemplo, recobrimento de próteses ou implantes bioabsorvíveis. Estes polímeros podem liberar a droga de duas maneiras, por difusão ou desprendimento da droga de sua estrutura ou por degradação, como mostrado na Figura 8. Este processo depende do material escolhido. (FONSECA; SERRA; COELHO, 2015; HENDRIKS *et al.*, 2004; KISHIDA; IKADA, 2001; VILAR; TULLA-PUCHE; ALBERICIO, 2012)

Figura 8 - Esquema da liberação da droga por um filme polimérico. Acima observa-se a droga difundindo-se para fora do filme, abaixo o filme se degrada, liberando a droga contida



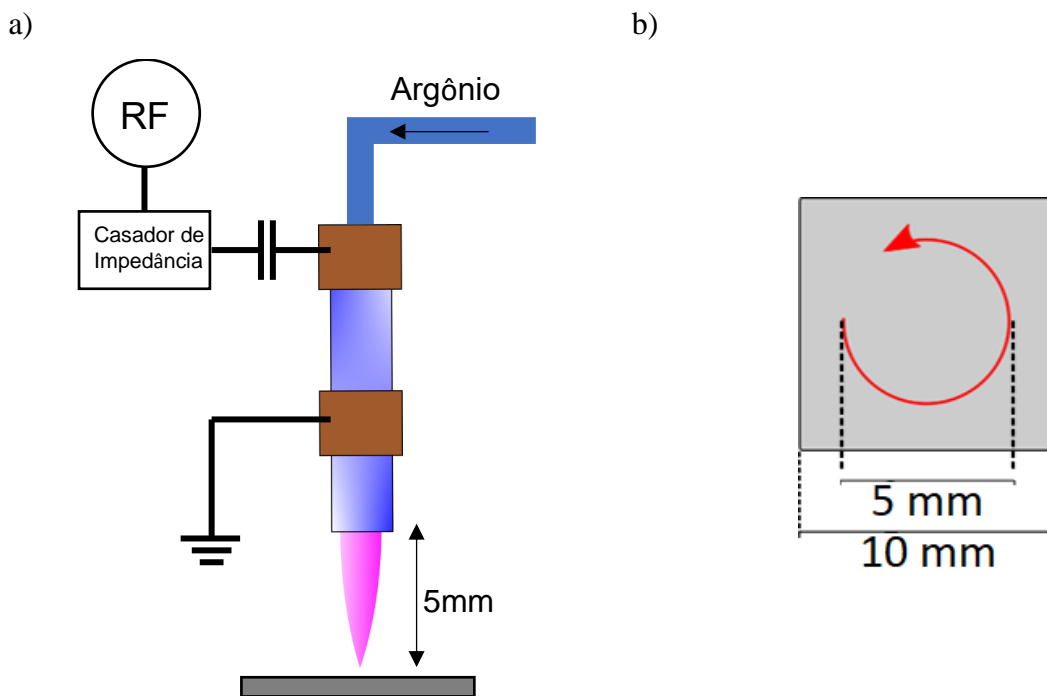
Fonte: Autoria Própria

### 3 MATERIAIS E MÉTODOS

#### 3.1 A FONTE DE PLASMA E OS PARÂMETROS DE POLIMERIZAÇÃO

O jato de plasma utilizado consiste em um cilindro de quartzo de diâmetro interno de 5 mm com dois eletrodos externos distantes 20mm entre si, o eletrodo inferior encontra-se 5mm acima do bocal do jato. O eletrodo superior é acoplado a um casador de impedância e alimentados por uma fonte de radiofrequência de 27,12 MHz, o inferior é aterrado. O gás utilizado para a geração do plasma foi o argônio a uma vazão de 1 SLM. Um esquema do jato utilizado pode ser observado na Figura 9 (a).

Figura 9 – a) Esquema do APPJ utilizado para a polimerização; b) trajeto do APPJ sobre a amostra durante o processo de polimerização



Fonte: autoria própria

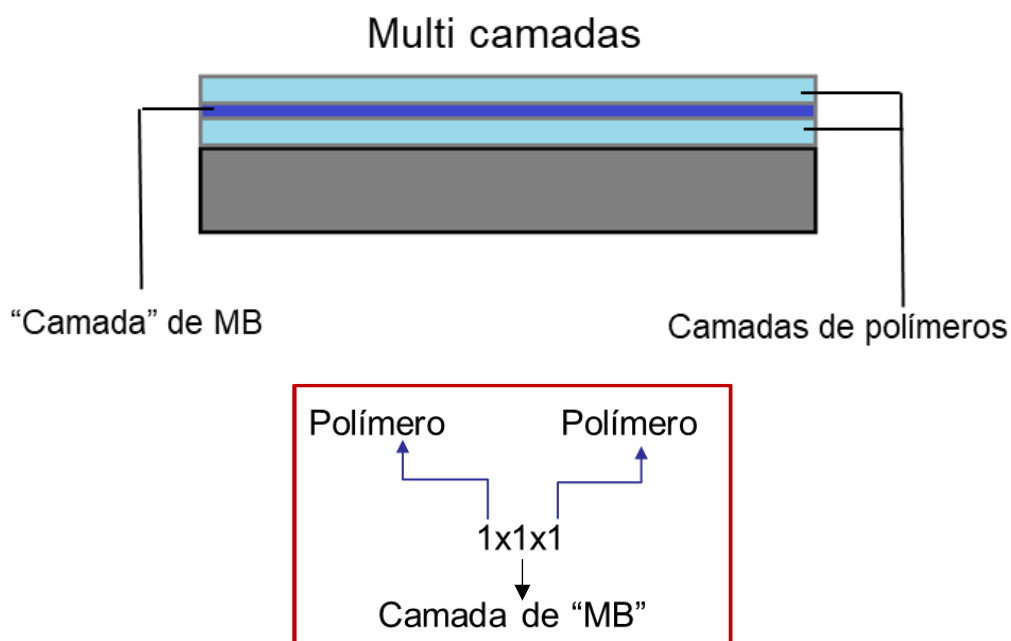
O jato foi montado em uma plataforma CNC, sendo possível controlar sua movimentação durante o tratamento. O APPJ foi aplicado a uma distância de 5 mm a partir da superfície da amostra até o bocal do jato, que moveu-se em movimentos circulares de 5 mm de diâmetro, como mostrado na Figura 9 (b). Essa movimentação foi feita para se obter uma aplicação mais homogênea do



plasma por toda a superfície da amostra. O tempo de polimerização foi de 1 min, que equivale a 20 voltas. A potência aplicada pela fonte RF foi de 5W. Durante o processo de polimerização, a pluma de plasma não chega a tocar o substrato.

A nomenclatura utilizada para estas configurações está mostrada na Figura 10. As “camadas” de MB se encontram entre aspas pois não são camadas de fato, apenas representam que houve uma etapa do processo de incorporação da droga entre as camadas poliméricas. A nomenclatura utilizada para essas amostras também está descrita na Figura 10, .

Figura 10 - Representação e nomenclatura das estruturas de multicamadas intercaladas entre MB e o polímero a plasma



Fonte: Autoria Própria

### 3.2 SUBSTRATOS, MONÔMEROS E MEDICAMENTOS

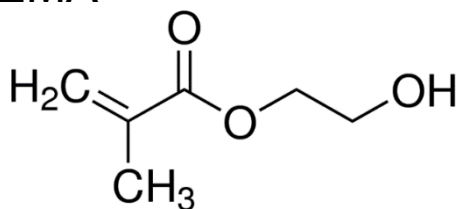
A polimerização a plasma ocorreu em substratos de Si cristalino (100). Para os filmes que seriam submetidos a medidas de FTIR foram utilizados Si polido de ambos os lados, para as demais medidas foi utilizado Si polido de apenas um lado. As amostras foram todas cortadas com 10x10 mm e limpas em banho ultrassônico por 15 min sendo imersas em isopropanol. Antes de iniciado o processo de polimerização, todas as amostras foram submetidas a um pré-tratamento com jato de plasma de argônio por 1 min. Então o precursor do polímero era aspergido sobre a superfície do substrato utilizando-se um aspersor do tipo tubo de Venturi.

Como precursores para os polímeros a plasma foram utilizadas duas misturas de monômeros, a primeira de hidroxietil metacrilato (HEMA) e 2-Dietilaminoetil Metacrilato (DEAEMA) nas proporções 1:4, 1:1 e 4:1, designadas como HD14, HD11 e HD41, respectivamente. A segunda mistura foi de Tetrahidrofurfuril Metacrilato (THFMA) com 2-Metil-2 Oxazolina (MOx) na proporção 4:1. Esta mistura foi designada apenas como TMOx, tal proporção foi escolhida pois os polímeros depositados com o método deste trabalho à partir de MOx, não eram estáveis em água (CAVALLARO; MACGREGOR-RAMIASA; VASILEV, 2016; ŠTAHEL *et al.*, 2019). Com a adição do THFMA foi possível obter alguma estabilidade, até chegar na condição ótima na proporção 4:1 (THFMA:MOx). As estruturas moleculares dos monômeros que compõem estas misturas pode ser observada na *Figura 11*. Todos os monômeros foram adquiridos da Sigma Aldrich. Os monômeros foram escolhidos por produzirem polímeros biocompatíveis, HEMA e DEAEMA apresentam comportamento de hidrogel (incham quando em água e contraem quando secam), podendo permitir uma boa difusão do medicamento para dentro de sua estrutura. Também possuem um comportamento responsivo a alterações de pH, podendo estender suas possíveis aplicações a, por exemplo, biosensores (GONZÁLEZ-HENRÍQUEZ *et al.*, 2018; VEUILLET *et al.*, 2017; ZHANG *et al.*, 2014). O THFMA foi escolhido para tentar estabilizar o polímero a plasma proveniente do monômero MOx. Ele também possui grupos oxigenados em sua estrutura, o que pode melhorar a biocompatibilidade da mistura. A MOx foi escolhida pois ela é capaz de produzir polímeros a plasma com propriedades semelhantes ao polietilenoglicol (PEG), mas sendo mais resistente a degradação biológica. (CAVALLARO; MACGREGOR-RAMIASA; VASILEV, 2016; KONRADI; ACIKGOZ; TEXTOR, 2012)

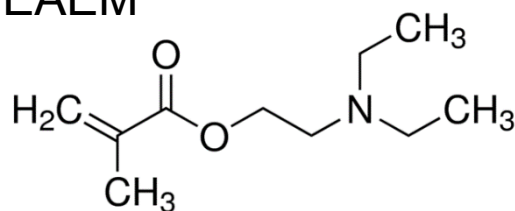
O medicamento escolhido para se estudar a incorporação e liberação foi o Azul de Metileno (MB da sigla em inglês). Ele possui aplicações como medicamento, como em tratamentos de Mal de Alzheimer (ATAMNA; KUMAR, 2010), mas seu principal uso é como corante em aplicações biológicas (GINIMUGE; JYOTHI, 2010). O Azul de Metileno é um composto iônico e solúvel em água e tem absorção no espectro visível em 663 nm e apresenta uma coloração azul característica, o que facilita sua detecção. Outra droga testada parcialmente foi a clorexidina, esta tem sua detecção dificultada por ter sua absorção no UV por volta de 180 nm, o que é próximo ao limite de detecção do equipamento e das cubetas disponíveis. Porém, mesmo sem o estudo de sua liberação, sua incorporação pôde ser observada no filme por FTIR. Na Figura 12 são mostradas as estruturas moleculares do MB e da clorexidina.

Figura 11 - Estrutura molecular dos monômeros utilizados para a produção das misturas precursoras dos polímeros neste trabalho

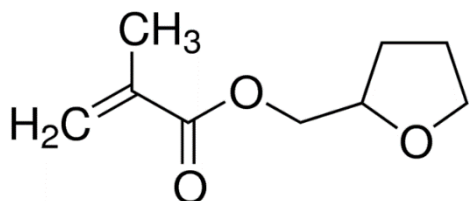
HEMA



DEAEM



THFMA



MOx

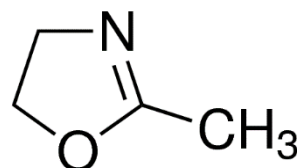
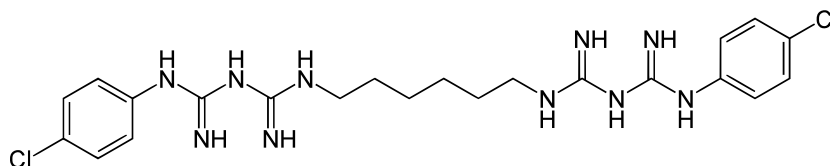
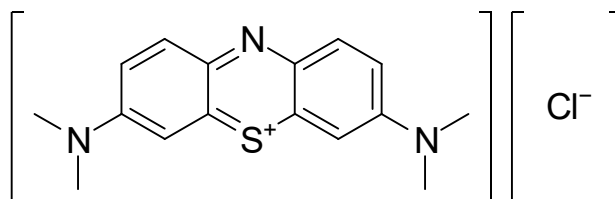


Figura 12 - Estrutura molecular do Azul de Metileno e da Clorexidina

### Clorexidina



### Azul de Metileno



### 3.3 INCORPORAÇÃO E LIBERAÇÃO DE DROGAS POR POLÍMEROS

Existem diversas classes de polímeros biocompatíveis e bioabsorvíveis que podem ser utilizados de maneira segura para liberação *in situ* de medicamentos (ALLEN; CULLIS, 2004; KISHIDA; IKADA, 2001; TIMKO *et al.*, 2011; ZHANG; CHAN; LEONG, 2013), estas propriedades também se estendem a polímeros a plasma (ROGERS *et al.*, 2014; ŠTAHEL *et al.*, 2019; VASUDEV *et al.*, 2013; VILAR; TULLA-PUCHE; ALBERICIO, 2012).

Para o caso de polímeros que se comportam como hidrogel, onde o polímero incha na presença de água e contrai ao secar, o medicamento em solução pode se difundir para o interior do polímero quando inchado e ficar retido ali quando este se contrai. Na aplicação, o polímero volta a inchar e o medicamento se difunde para fora novamente. Para polímeros que não apresentam estas propriedades, o medicamento pode ser retido por ligações covalentes com a cadeia polimérica, que sofreriam hidrólise quando na presença de água, ou por pontes de hidrogênio. Outra opção é a introdução do medicamento no momento da polimerização, podendo este ser copolimerizado ou envolvido pela cadeia polimérica conforme ela se forma. (BHATTARAI; GUNN; ZHANG, 2010; TIMKO *et al.*, 2011; VILAR; TULLA-PUCHE; ALBERICIO, 2012)

Neste trabalho, processo de incorporação do medicamento se deu por imersão em solução aquosa de MB 0.1 M por 3 horas. Ao serem retiradas, as amostras passaram por uma secagem

preliminar por jato de ar comprimido. Este procedimento é importante para retirar o excesso da solução do medicamento que ainda se encontra molhando sua superfície e ao secar se depositaria ali sem estar de fato incorporado a ela. Tal excesso seria imediatamente liberado quando colocado em água e não corresponderia à liberação da droga pelo polímero e atrapalharia a medição. Após esta primeira secagem, a amostra foi deixada a temperatura ambiente para secar por 24 horas.

Outra condição testada para a retenção e liberação do medicamento foi a aplicação de várias camadas do polímero intercaladas com a incorporação da droga. Para isso, após a primeira incorporação, retorna-se ao passo inicial, uma nova camada da mistura precursora é aspergida sobre a superfície, passa-se pelo processo de polimerização a plasma e, novamente para incorporação do medicamento. Tais passos podem ser repetidos para formar um filme com diversas camadas. Um esquema do processo completo, desde a polimerização passando pela incorporação até a liberação do medicamento pode ser visto ao fim do capítulo, na Figura 16. A liberação do medicamento pode se dar pela degradação do polímero, que carrega consigo o medicamento, por difusão do interior do filme ou por se desprender da superfície na qual está adsorvido. A Natureza da liberação não é estudada neste trabalho, mas a hipótese da degradação não parece aplicável para os polímeros obtidos e condições estudadas *in vitro*, visto que se mantêm estáveis em água.

### 3.3.1 Liberação Cumulativa

É importante analisar como a droga é liberada pelo polímero. Para testes *in vitro*, os polímeros carregados com drogas são colocados em água ou em uma solução de *buffer* que simule o local de sua aplicação. A concentração da droga nesse meio é monitorada ao longo do tempo com o auxílio de espectroscopia UV-Vis. O método utilizado para averiguar a liberação da droga neste trabalho foi o de liberação cumulativa. Os polímeros já incorporados com a droga foram colocados em tubos Falcon contendo 10 mL de água destilada. Em intervalos pré-definidos de tempo, 1 mL dessa água foi recolhido para medição e o volume foi completado novamente com 1 mL de água destilada, mantendo-se constantes os 10 mL totais. Utilizando este método são respeitadas as condições Sink, que são condições para garantir que a concentração da solução não interfira na liberação do medicamento. Para atender tais condições, a concentração do soluto precisa ser muito inferior ao ponto de saturação da solução para que não haja interferência no processo (GHOSH;

JASTI, 2004). Como o MB tem uma solubilidade alta em água (4,36g/100ml) e apenas alguns nanogramas foram liberados, como veremos em outra sessão, não sairia das condições de Sink de qualquer jeito, mas é importante manter o método de liberação cumulativa pois é atualmente o método padrão para medição deste tipo de dissolução e o processo pode ser utilizado para diferentes drogas, talvez menos solúveis, no futuro.

As amostras de 1mL coletadas foram colocadas em cubetas de plástico (transparentes de 380 a 780 nm) e foram analisadas por um espectrômetro UV/Vis SHIMADZU UV-2450, utilizado para a aquisição de dados de absorção no comprimento de 663 nm (correspondente ao pico de absorção do MB). Como a cada amostra tirada do tubo Falcon é reposta com água, a solução da liberação do MB é constantemente diluída novamente, isso tem que ser levado em conta na hora de tratar os dados.

Em (4) se tem a equação de diluição

$$c_i v_i = c_f v_f \quad (4)$$

Onde:

$v_i$  = Volume após a amostra ser retirada (9 mL)

$v_f$  = Volume após repor a água destilada retirada (10 mL)

$c_f$  = Concentração final (esta é a concentração na amostra de 1 mL que será medida por UV/Vis)

$c_i$  = Concentração inicial (calculada como concentração inicial para a próxima amostragem)

Este processo é repetido para todas as vezes que uma amostra é recolhida, com  $c_f$  de uma medida se tornando o  $c_i$  da próxima medida.

Para cada repetição, obtêm-se a quantidade de droga liberada naquele período de acordo com a equação (5).

$$C_n = c_{f_n} - c_{i_n} \quad (5)$$

O valor da liberação cumulativa R é a soma de todas as concentrações  $C_n$  anteriores, como dado em (6).

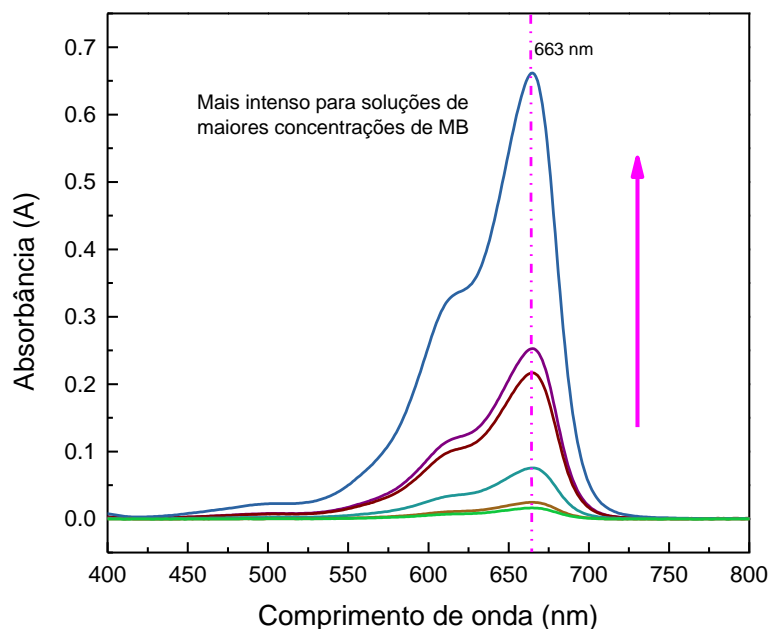
$$R = \sum_n C_n \quad (6)$$

### 3.3.2 Lei de Lambert-Beer

Na Figura 13 é mostrado o espectro UV-Vis do MB, onde se observa que ao aumentar sua concentração, aumenta-se a intensidade do pico. O pico principal do MB nessa faixa do espectro se encontra em 663 nm.

Para relacionar os valores de absorvância obtidos por espectroscopia, é preciso fazer uma curva de calibração para o soluto desejado, que neste trabalho é o MB.

Figura 13 - Espectro UV-Vis do MB para diferentes concentrações



Fonte: Autoria própria

A Lei de Lambert-Beer dá, para um comprimento de onda específico, a relação entre a absorbância (que também possui uma relação exponencial com a atenuação óptica de um feixe de luz ao atravessar um meio), a concentração da espécie atenuante e o comprimento do caminho que o feixe de luz percorre neste meio. Esta relação é dada na equação (7). Esta relação é válida apenas para meios homogêneos.

$$A = -\log_{10} \frac{I_0}{I} = \epsilon cl \quad (7)$$

Onde:

A = Absorbância

$I_0$  = intensidade da Luz incidente

I = intensidade da Luz transmitida

$\epsilon$  = Absorbtividade molar

c = Concentração do elemento atenuante

l = Distância percorrida pela luz no meio

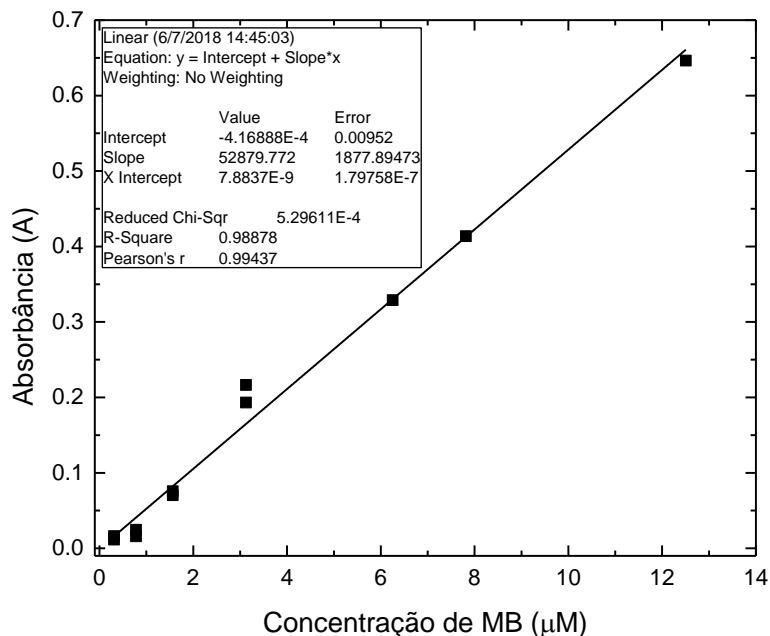


A absorbtividade molar  $\epsilon$  é uma constante que indica o quanto uma espécie absorve de um comprimento de onda específico, ela é uma propriedade intrínseca de cada espécie.

Concentrações do soluto superiores a 10 mM começam a alterar o índice de refração da solução e interferir na medida da absorbância, deixando de ser linear. Nestes casos, é necessário acrescentar uma correção à Lei de Lambert-Beer levando em conta o índice de refração variável. Neste trabalho, as concentrações foram mantidas dentro do limite linear e nenhuma correção foi necessária.

A partir da Lei de Lambert-Beer se pode assumir uma relação linear entre a concentração de um soluto em uma solução com sua absorção em um comprimento de onda específico, assim é possível utilizar os espectros UV-Vis do MB em concentrações conhecidas e construir uma curva de calibração da absorbância versus a concentração, como mostrado na Figura 14. A partir desta curva é possível pela absorção medida encontrar a concentração da solução.

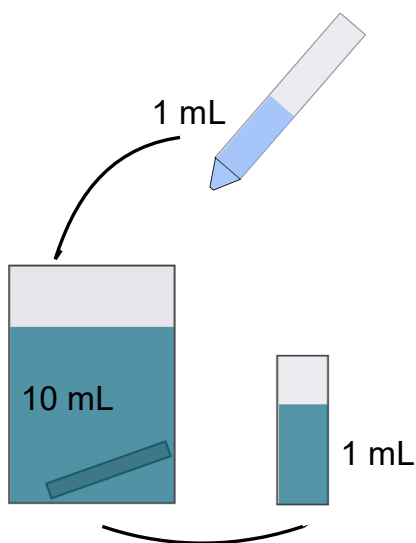
Figura 14 - Curva de calibração para o MB deste trabalho



Fonte: Autoria própria

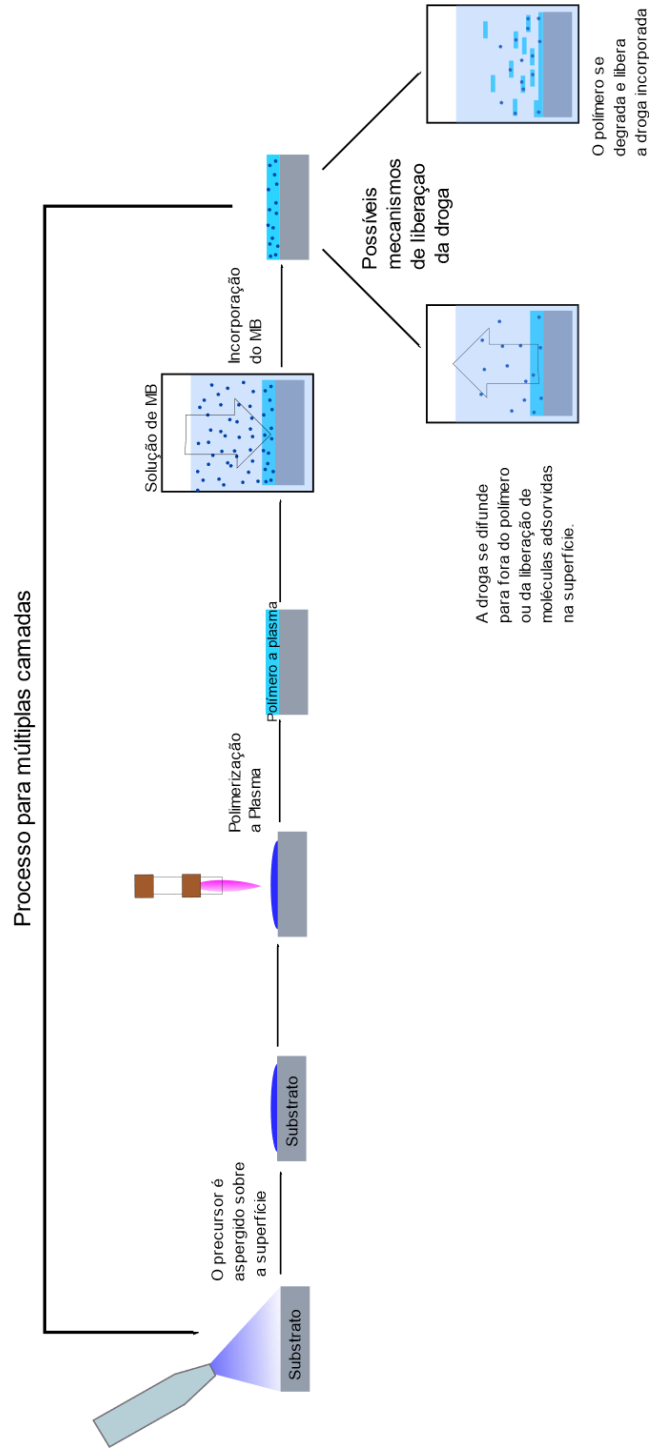
A liberação do MB foi estudada pelo método de liberação cumulativa, os polímeros já incorporados com a droga foram colocados em tubos Falcon contendo 10 mL de água destilada. Em intervalos pré-definidos de tempo, 1 mL dessa água foi recolhido para medição e o volume foi completado novamente com 1 mL de água destilada, mantendo-se constantes os 10 mL totais. Os intervalos escolhidos foram de 1, 5, 10, 15, 30, 60, 120, 180 e 1440 minutos. Um esquema deste processo pode ser observado na Figura 15.

Figura 15 - Esquema do processo de liberação cumulativa, um mL da solução é removido e completado com 1 mL de água destilada em cada amostra retirada



Fonte: Autoria própria

Figura 16 - Esquema do processo completo desde a polimerização até a incorporação e liberação do medicamento



Fonte: Autoria Própria

## 3.4 TÉCNICAS PARA CARACTERIZAÇÃO E EQUIPAMENTOS

### 3.4.1 FTIR

Os espectros infravermelhos dos polímeros foram analisados em um espectrômetro FTIR Bruker Vertex 70v. A medição se deu no modo transmissão, com o feixe de IR atravessando completamente a amostra e substrato, para isso foi necessária a utilização de substratos de Si cristalino com ambas as faces polidas. As medidas foram tomadas com 100 escaneamentos e resolução de  $4\text{ cm}^{-1}$ .

Os espectros adquiridos foram divididos pelo espectro do substrato de Si para isolar apenas o sinal vindo da absorção pelo polímero a plasma.

Os espectros obtidos por FTIR foram utilizados para analisar a estrutura química dos polímeros a plasma provenientes dos monômeros e de suas misturas e identificar grupos funcionais de interesse presentes nas estruturas poliméricas. Além disso, as medidas de FTIR também foram utilizadas para avaliar a estabilidade em água dos polímeros a plasma obtidos, observando se houve surgimento, desaparecimento ou alteração relativa de picos de absorção ou uma atenuação muito grande na amplitude do espectro.

Foram feitas medidas dos filmes antes e após a incorporação da droga para verificar sua presença.

### 3.4.2 XPS

Medidas de Espectroscopia de fotoelétrons excitados por raio-X (XPS) foram feitas em um espectrômetro Kratos (SHIMADZU) Axis Ultra. Por ele foram obtidos dados de composição elementar dos polímeros a plasma e da presença do medicamento após sua incorporação.

Quando correlacionadas com o FTIR, as medidas de XPS são uma ferramenta ainda mais informativas e dão mais profundidade a elas.

### **3.4.3 UV/Vis**

As medidas de espectroscopia UV-Vis foram feitas por um espectrômetro SHIMADZU UV-2450. Foram utilizadas cubetas plásticas de poliestireno de 1 mL transparentes no espectro visível, de 380 a 780 nm, nelas foram colocadas as amostras colhidas nos testes de liberação. Os valores de absorção foram obtidos de uma média de 20 medidas no comprimento de onda de 663nm, referente ao MB.

### **3.4.4 AFM**

Microscopia de Força Atômica (AFM) foi realizada em um equipamento Nanosurf coreAFM no modo de contato intermitente. Foram feitas medidas nos filmes antes e depois de imersão em água para verificar possíveis mudanças em sua topografia provenientes do processo de incorporação do medicamento.

Juntamente com imagens de um microscópio ótico foi possível relacionar mudanças na superfície em nível micro e macroscópico.

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os polímeros obtidos neste trabalho foram caracterizados por técnicas de AFM, FTIR e XPS e a incorporação e liberação do medicamento foi analisada por FTIR, UV-Vis e XPS.

Inicialmente será discutida a topografia dos filmes obtidos e sua alteração após interação com água, pois os filmes necessitam de certa estabilidade em água para serem submetidos ao processo de incorporação do MB. Foram analisados o pp-TMOx e o pp-HD crescido a partir das três misturas HD com concentrações diferentes. Imagens da superfície do filme obtidas por microscópio óptico também foram utilizadas para mostrar os efeitos da água nos polímeros.

Em seguida será vista a estrutura química dos polímeros por FTIR, mostrada a sua estabilidade em água e a detecção do MB em sua estrutura após o processo de incorporação. Por XPS pode-se ter, a seguir, uma complementação destes resultados.

Por fim, a liberação do MB é detectada por UV-vis e alguns parâmetros são estudados a fim de tentar customizar o tempo de liberação da droga.

Devido à forma como ocorre processo de polimerização, sendo feito por um APPJ com bocal menor que o substrato onde ocorre a polimerização e se movimentar em círculos sobre a amostra, além do precursor ser espalhado previamente sobre a superfície, os filmes muitas vezes não são uniformes em toda a superfície. Foram buscadas as condições que apresentaram maior uniformidade no recobrimento da superfície do substrato. A região posicionada logo abaixo do caminho percorrido pela pluma de plasma é polimerizada mais rapidamente. Algumas misturas utilizadas demoravam mais para polimerizar que outras, fazendo com que as regiões mais distantes da pluma demorassem para polimerizar enquanto a região logo sob a pluma era degradada. As condições escolhidas para este trabalho evitaram esse tipo de problema.

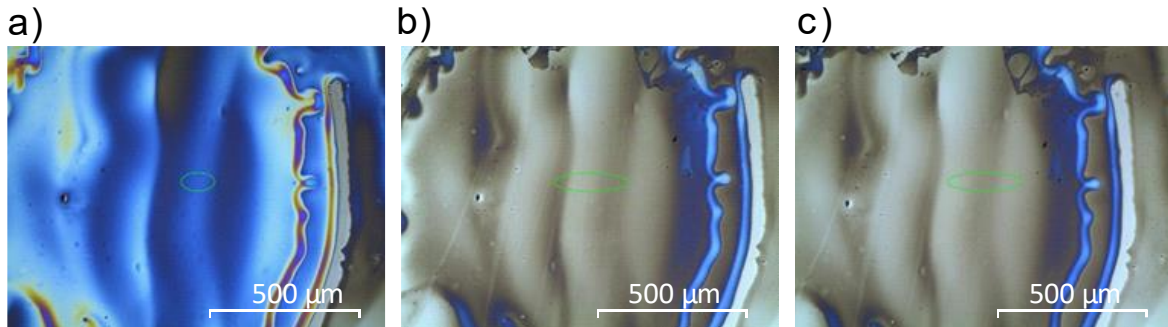
## 4.1 Topografia

### 4.1.1 pp-TMOx

Os filmes depositados a partir da mistura TMOx mostraram-se estáveis em água. Diversas proporções entre THFMA e MOx foram testadas na mistura precursora, mas a que obteve sucesso em ser consistentemente estável em água foi a que continha 20% de MOx e 80% de THFMA. As misturas com maior proporção de MOx eram parcial ou totalmente removidas do substrato ao serem imersas em água ou em solução de MB para o processo de incorporação do medicamento. É reportado na literatura que polímeros a plasma de Oxazolina são solúveis em água quando depositados em baixa potência ou baixa temperatura, que é o caso neste trabalho (CAVALLARO; MACGREGOR-RAMIASA; VASILEV, 2016; ŠTAHEL *et al.*, 2019). A adição de THFMA fornece uma cadeia mais estável e é copolimerizada com a MOx. Além de estáveis em água, os filmes mostraram-se uniformes por quase todo o substrato, apenas aparentando um pouco mais fino próximo às bordas, isto se dá devido à configuração do processo de polimerização, como descrito anteriormente.

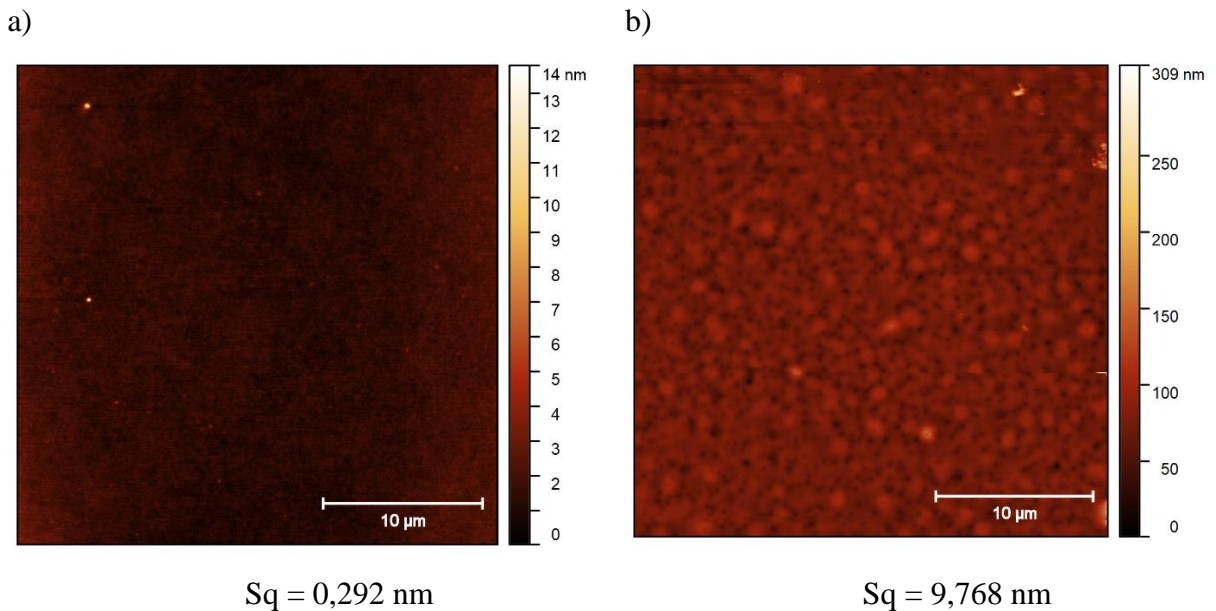
Na Figura 17 observa-se uma imagem de microscópio ótico do pp-TMOx. Logo após sua deposição ele apresenta uma superfície lisa e um padrão de interferência azulado. Após a imersão em água, são removidos da superfície oligômeros fracamente ligados, grupos OH e ligações pendentes resultantes do processo de polimerização. Como será visto mais adiante na análise do espectro infravermelho, a superfície torna-se mais opaca devido a aumento na rugosidade após a presença de água. É possível observar um aumento na rugosidade RMS (Sq) de 0,292 nm para 9,768 nm para o pp-TMOx após a imersão em água de acordo com a Figura 18, aumentando o espalhamento de luz pela superfície (BENNETT; PORTEUS, 1961).

Figura 17 - Imagem do pp-TMOx (a) logo após a polimerização; (b) seco após 1h imerso em água; (c) seco após uma segunda imersão de 2h em água



Fonte: Autoria própria

Figura 18 - AFM do pp-TMOx (a) logo após a polimerização; (b) seco após 1h imerso em água.



Fonte: Autoria Própria

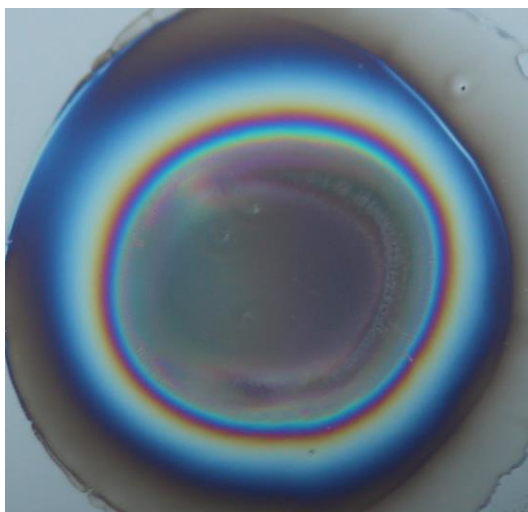
#### 4.1.2 pp-HD

Diferente do pp-TMOx, os pp-HD apresentam rugas na ordem de micrón em sua superfície e comportamento de inchar e contrair semelhante a um hidrogel. Hidrogéis provenientes de HEMA têm apresentado tal característica (GONZÁLEZ-HENRÍQUEZ *et al.*, 2016, 2018).



Os filmes apresentam boa estabilidade em água e quando imersos nela é possível observá-los incharem e se tornarem ligeiramente gelatinosos e ao secar retornam ao estado anterior. Este processo pôde ser repetido diversas vezes sem observar danos permanentes aos filmes, exceto a formação de “bolhas”, como será visto adiante. Para a mistura HD14, os polímeros a plasma obtidos foram menos uniformes que para as misturas HD11 e HD41. O pp-HD14 apresentava partes visivelmente diferentes, mais espessas na região que ficou imediatamente sob o APPJ e mais fina nos arredores e nas bordas. A mistura HD11 foi estudada com mais detalhes do que as outras por dar origem a filmes mais uniformes que a HD14 e tentando manter mais grupos nitrogenados provenientes do DEAEMA do que oferece a mistura HD41, como será visto mais adiante. Mesmo sendo mais uniformes, os pp-HD11 e pp-HD41 ainda apresentam regiões ligeiramente diferentes para no polímero principalmente nas quinas do substrato, isso se deve ao método utilizado, com o APPJ se movendo circularmente sobre um substrato quadrado. Na Figura 19 é mostrada uma foto do pp-HD depositado pelo APPJ. É importante notar que, diferentemente das amostras utilizadas no restante do trabalho, este polímero foi crescido com o APPJ posicionado acima do centro da amostra e permaneceu estático durante o processo, o tempo de polimerização foi de 30 segundos. No pp-HD obtido com o jato em movimento, o polímero é formado mais homogeneamente por todo o substrato, exceto muito próximo das quinas.

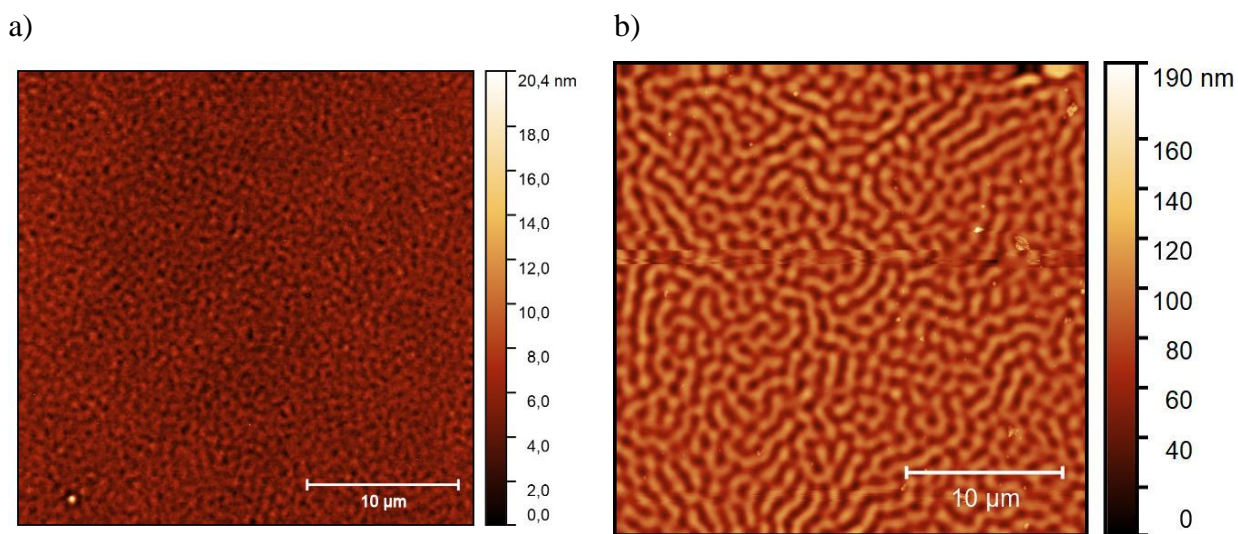
Figura 19 - Foto tirada do pp-HD11 sobre Si (10x10 mm) em que o APPJ permaneceu estático posicionado sobre o centro do substrato coberto pelo precursor.



Fonte: Autorial própria

Nas Figura 20 e Figura 21 observa-se o AFM de antes (a) e depois da imersão em água (b) dos pp-HD14 em sua parte mais fina, próxima às bordas e mais espessa ao centro, respectivamente. Para a região mais fina do polímero a estrutura com rugas não é observada como na região mais espessa, mas é possível observar o surgimento de um padrão na superfície na Figura 20, diferentemente dos filmes provenientes de TMOx, que se apresentaram lisos.

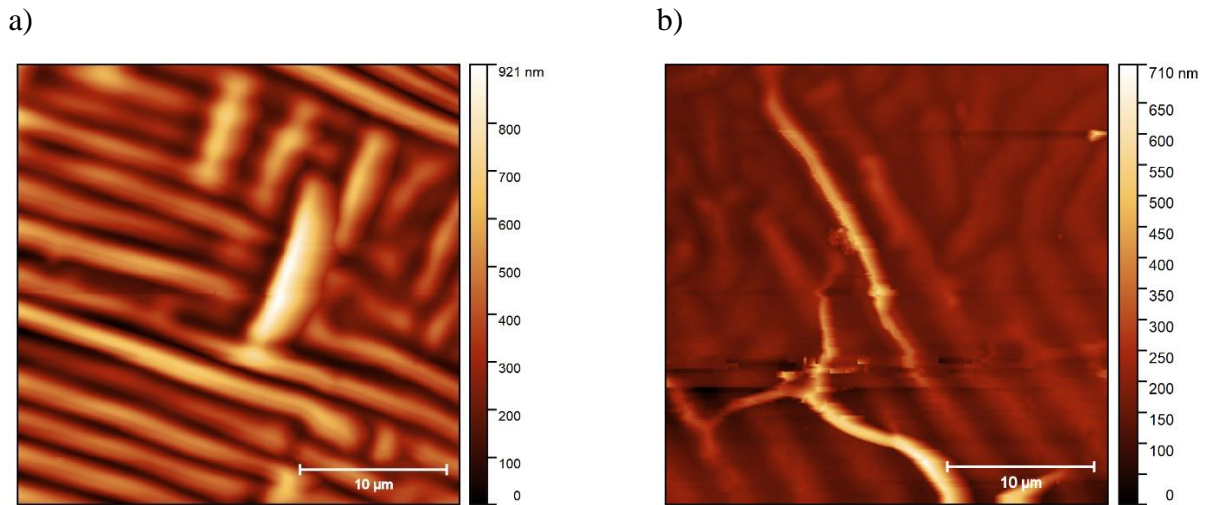
Figura 20 – Imagens de AFM da região mais fina e próxima às bordas do pp-HD14 em (a) logo após ser depositado; (b) após 1h em água



Fonte: Autoria Própria

Para a região espessa encontrada no centro da amostra do pp-HD14, um claro padrão de rugas é observado na Figura 21, tal padrão se mantém após 1h de imersão em água, mesmo com o comportamento de inchar e contrair do filme ao ser imerso em água.

Figura 21 - Imagens de AFM da região mais espessa, próximo ao centro da amostra pp-HD14 em (a) logo após ser depositado; (b) após 1h em água



Fonte: Autoria Própria

Para os pp-HD41 e pp-HD11 os filmes se mostraram uniformes e apresentam rugas por toda a superfície antes e depois de passarem por imersão em água, como se pode observar na Figura 22 e

Figura 23, respectivamente.

Figura 22 - Imagens de AFM da região mais espessa do pp-HD41 em (a) logo após ser depositado; (b) após 1h em água

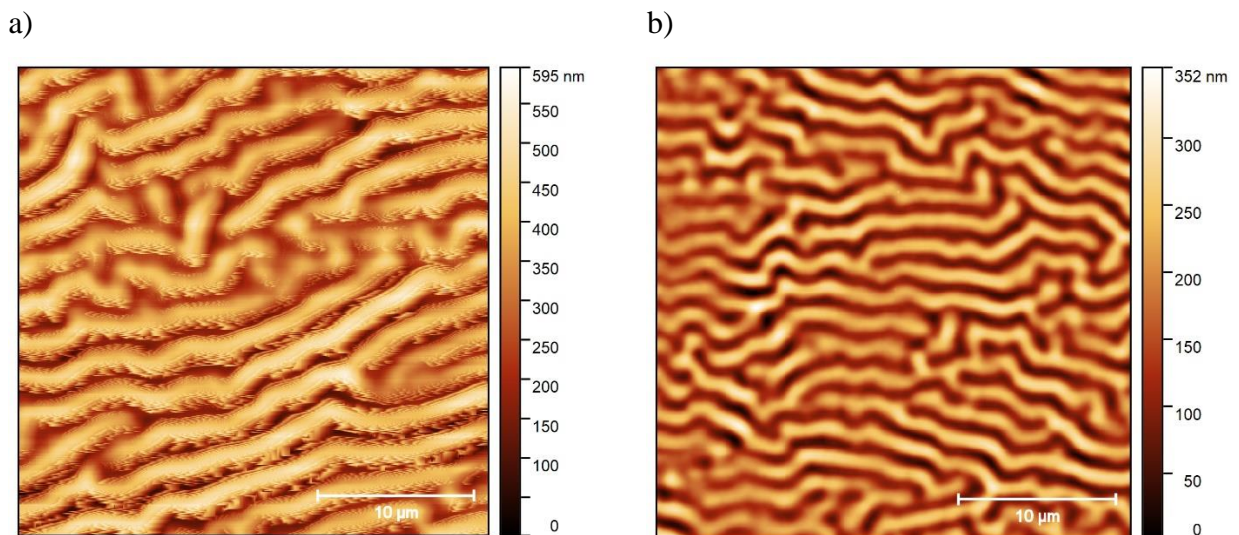
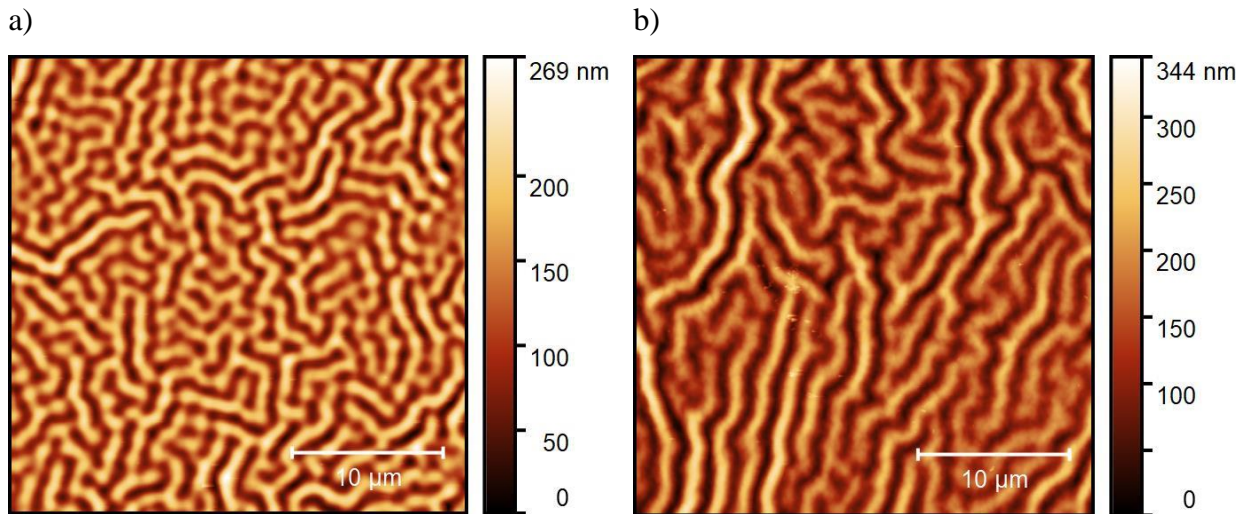


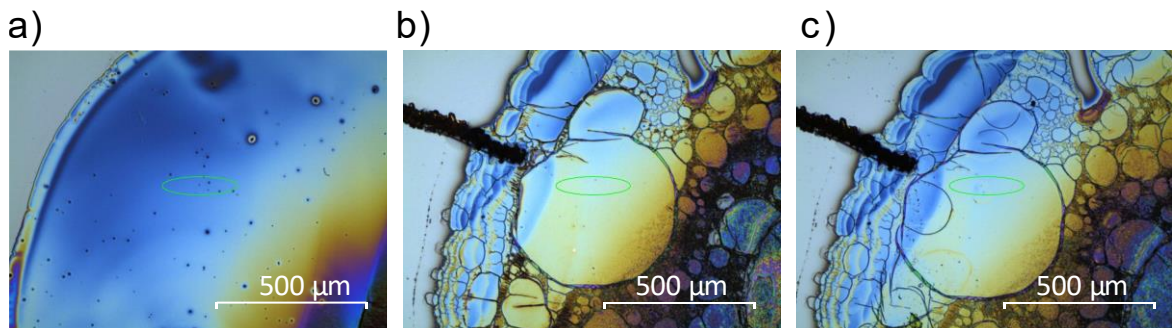
Figura 23 - Imagens de AFM do pp-HD11 em (a) logo após ser depositado; (b) após 1h em água



Fonte: Autorial Própria

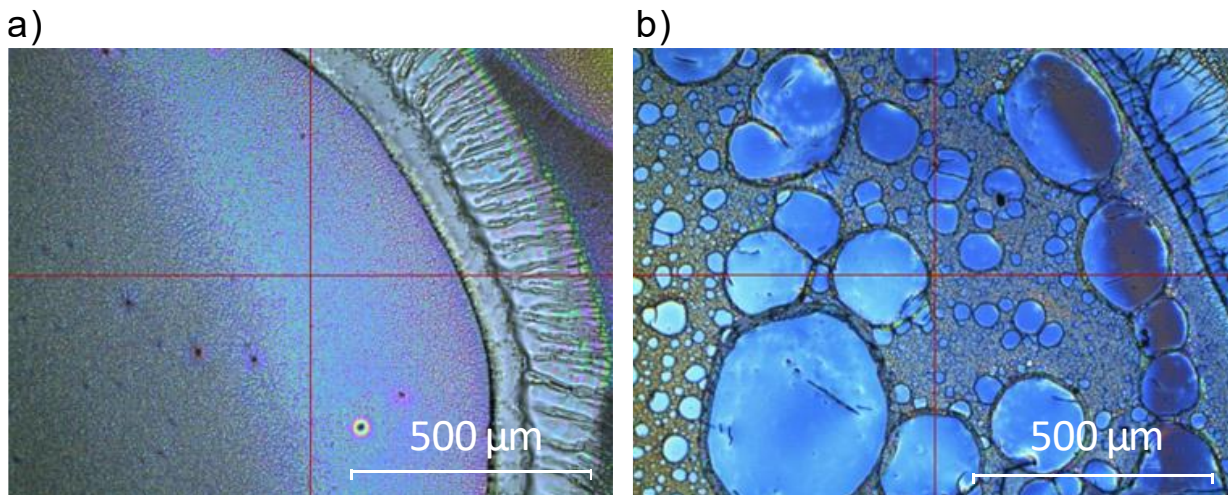
Após incharem na presença de água os filmes pp-HD contraem novamente quando secos, mas, apesar de manterem a topografia quando analisados por AFM, quando se olha de forma macroscópica, observa-se a formação de bolhas no filme. Nas *Figura 24* e *Figura 25* é possível observar este fenômeno. Foi visto, também, que futuras imersões em água não alteram mais significativamente o polímero.

Figura 24 - Imagem do pp-HD11 em (a) logo após ser depositado; (b) seco após 1h em água; (c) seco após mais 2 horas em água



Fonte: Autorial Própria

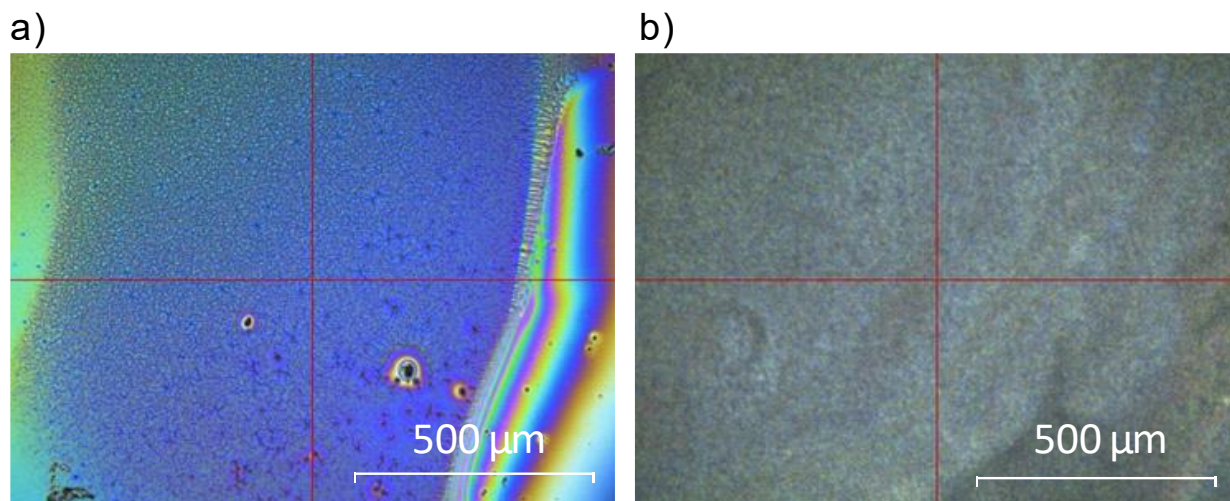
Figura 25 - Imagem do ppHD11 em (a) logo após ser depositado; (b) seco após 1h em água;



Fonte: Autoria Própria

Foi testada, também, uma configuração de múltiplas camadas para controlar a liberação de drogas. Na Figura 26 é mostrado como a superfície muda com a adição de uma segunda camada sobre a anterior, ela se torna mais opaca e cobre detalhes da superfície anterior. Em outros métodos de polimerização a plasma, quando o monômero é adicionado em forma de vapor, o padrão da superfície que o recebe acaba sendo mantido até certa espessura. Aqui o processo é diferente, a camada anterior foi coberta por uma camada líquida da mistura e a polimerização ocorre da nova superfície para dentro.

Figura 26 - Imagem do pp-HD11 com (a) uma camada e (b) duas camadas de polímero sobrepostas

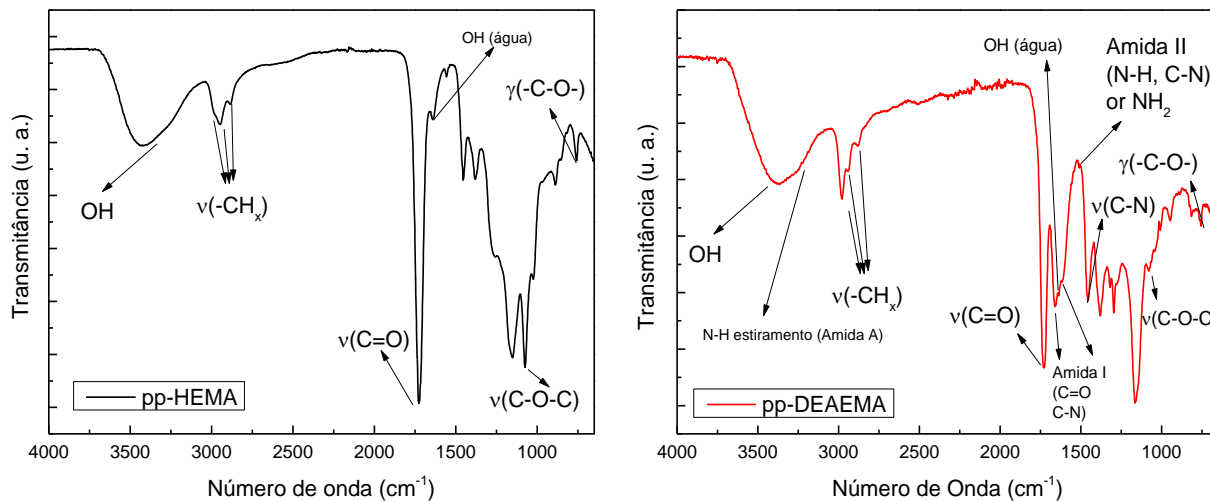


Fonte: Autoria Própria

#### 4.2 Estrutura Molecular (FTIR)

Uma das misturas estudadas para polimerização foi a entre HEMA e DEAEMA. Têm-se na Figura 27 à esquerda o espectro FTIR do polímero a plasma proveniente apenas do precursor HEMA e a direita do precursor DEAEMA. Pode-se observar absorções em comum, como as de OH na região de  $3500\text{ cm}^{-1}$ , CHx na região de  $3000\text{ cm}^{-1}$  e C=O em  $1720\text{ cm}^{-1}$ . Tais picos apresentam formas e intensidades semelhantes para ambos, o que é esperado, dadas as semelhanças nas composições químicas e estruturas moleculares de ambos. Picos de OH aparecem no espectro do pp-DEAEMA mesmo não estando presente na estrutura de seu monômero, como a deposição a plasma se deu em ambiente aberto, é esperado que grupos oxigenados sejam encontrados ligados ao polímero. Estes grupos podem ter sido ligados durante a polimerização devido à reatividade do meio plasma e/ou por incorporação de água na superfície do polímero após ou durante a deposição. A presença de água pode ser confirmada pela presença do pico em  $1640\text{ cm}^{-1}$  (BHATT *et al.*, 2015). É importante ressaltar que no caso do pp-HEMA isso também ocorre da mesma forma, porém, como há grupos OH na estrutura do HEMA, tais grupos também são, em parte, provenientes do precursor.

Figura 27 - Espectros FTIR dos polímeros depositados a plasma dos monômeros HEMA e DEAEMA separadamente. Na figura estão indicados alguns dos grupos funcionais observados.

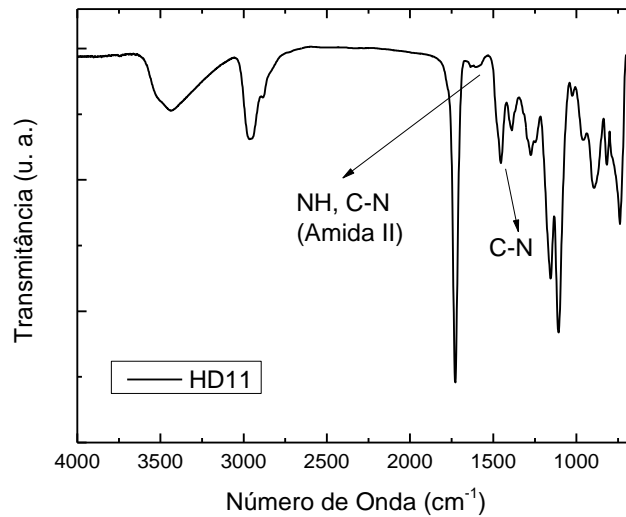


Fonte: Autoria Própria

Para este trabalho, um polímero proveniente da mistura entre HEMA e DEAEMA foi utilizado, na

Figura 28 observa-se o espectro infravermelho do polímero a plasma proveniente da mistura HD11. É possível observar contribuição de ambos os compostos no espectro infravermelho do HD11, principalmente os picos referentes a OH (aproximadamente  $3500\text{ cm}^{-1}$ ),  $\text{CH}_x$  ( $3000\text{ cm}^{-1}$ ) e  $\text{C}=\text{O}$  ( $1720\text{ cm}^{-1}$ ). Outra observação importante é a presença dos picos proveniente do DEAEMA em  $1570\text{ cm}^{-1}$  referente aos grupos nitrogenados NH e C-N de amidas secundárias, e  $1470\text{ cm}^{-1}$  C-N, tais grupos são importantes para melhorar a biocompatibilidade (HUTMACHER; CHRZANOWSKI, 2014).

Figura 28 - Espectro FTIR de polímeros crescidos a partir da mistura HD11.

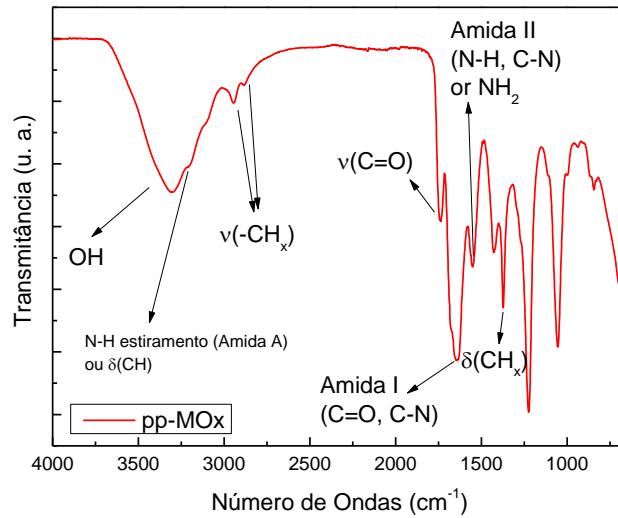


Fonte: Autoria Própria

A segunda mistura testada foi dos monômeros THFMA e MOx. O polímero a partir de THFMA não foi obtido puro durante os experimentos, o espectro FTIR do polímero a plasma proveniente da MOx pode ser observado na Figura 29. Nele pode-se observar a presença dos grupos funcionais nitrogenados encontrados no monômero, e em 1650  $\text{cm}^{-1}$  observa-se ligações C-N em grupos de Amida I (HUTTER *et al.*, 2010; KAMPMANN *et al.*, 2016; ZHANG *et al.*, 2009), mostrando que o processo de polimerização pode abrir os anéis de oxazolina para a formação do polímero. As ligações referentes a C=O também apontam para a abertura desta parte cíclica da cadeia do monômero.



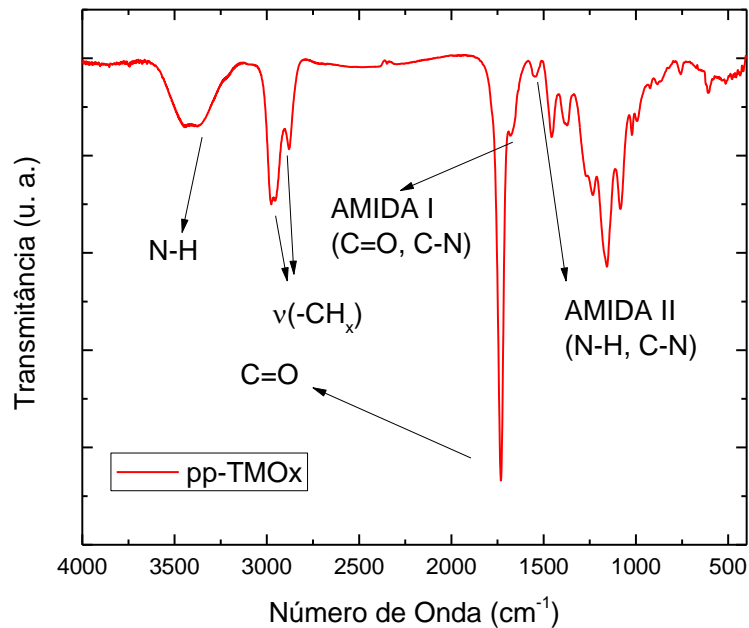
Figura 29 - FTIR do polímero a plasma obtidos a partir do monômero MOx



Fonte: Autoria Própria

Um espectro do polímero obtido a partir da mistura TMOx pode ser observado na Figura 30. Os picos referentes aos Grupos Amida I e II continuam presentes. Nota-se também o pico referente a C=O em 1720 cm<sup>-1</sup>, proveniente predominantemente do grupo metacrilato do THFMA.

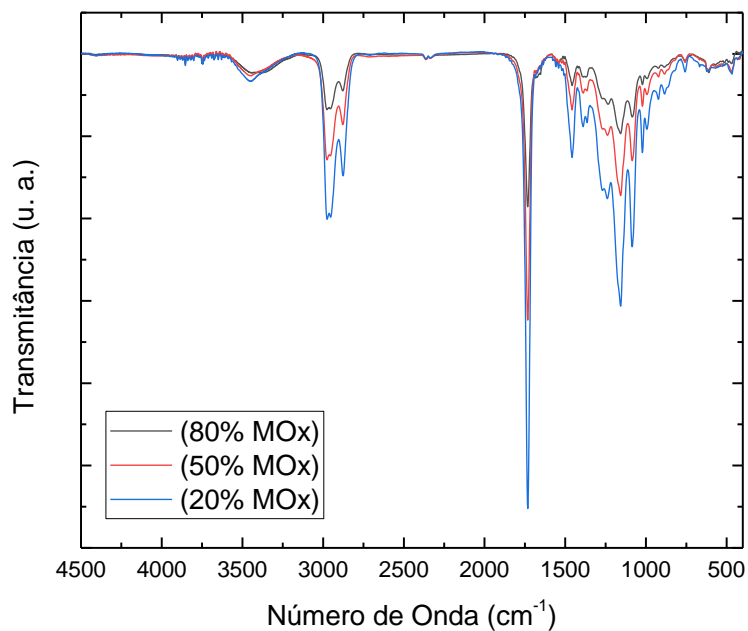
Figura 30 - FTIR do polímero a plasma obtidos a partir da mistura TMOx



Fonte: Autoria Própria

Foram testadas misturas em diferentes proporções de THFMA e MOx, porém a que continha apenas 20% de MOx mostrou-se a única viável para aplicações, visto que era mais espessa e estável em água, como se pode observar na Figura 31. A alteração na proporção da mistura não altera a os grupos presentes no filme, sendo que os espectros apresentam picos de absorção em posições idênticas.

Figura 31 - FTIR do polímero a plasma obtidos a partir da mistura TMOx em diferentes proporções

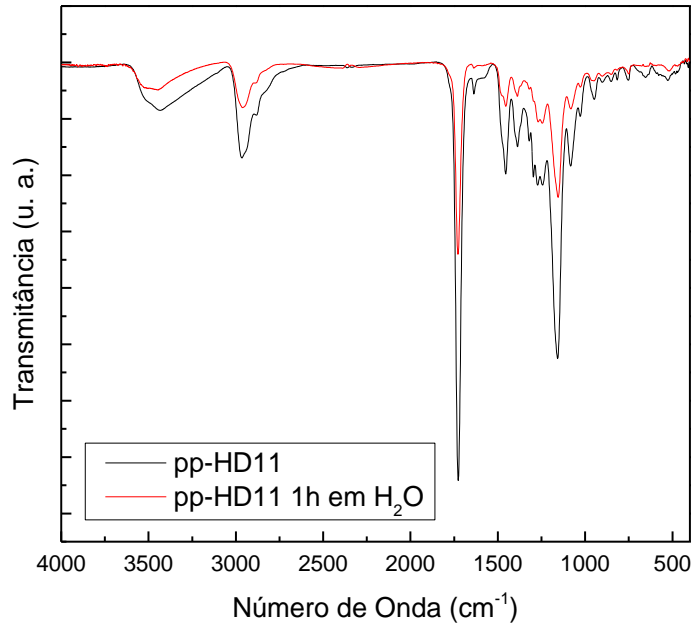


Fonte: Autoria Própria

### 4.3 Estabilidade em água dos polímeros

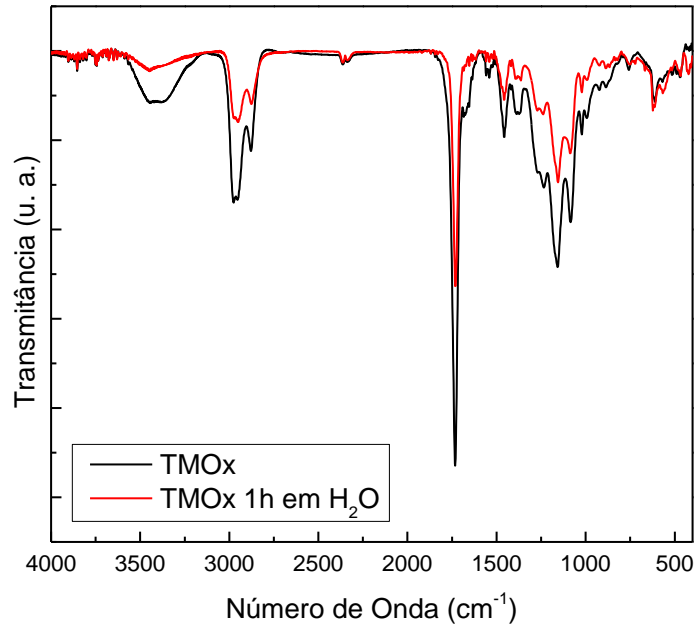
Na Figura 32 é observado o espectro infravermelho do pp-HD11 antes e após imersão em água. Note que os picos característicos do polímero são preservados, sendo este polímero a plasma estável em água.

Figura 32 - Espectro FTIR do pp-HD11 antes e após imersão em água



Fonte: Aatoria Própria

Figura 33 - Espectro FTIR do pp-TMOx antes e após imersão em água



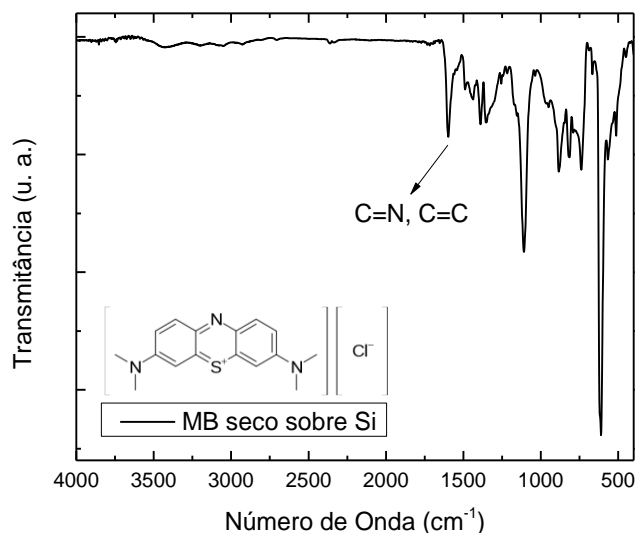
Fonte: Aatoria Própria

Observa-se na Figura 33 o espectro infravermelho do pp-TMOx antes e depois de imersão em água por uma hora. Apesar de perder intensidade, preservaram-se todos os picos característicos do polímero, sendo ele parcialmente estável em água. Para misturas em com uma proporção superior de MOx o polímero era dissolvido após o teste de estabilidade em água. Uma das hipóteses é que há a formação de oligômeros durante a polimerização, estes aumentam a instabilidade do filme, para um filme mais estável é desejado um maior entrelaçamento (FRIEDRICH, 2011). A maior proporção de MOx possível é desejada para manter os grupos funcionais de oxazolina, interessantes para aplicações biológicas. Assim, a mistura com 20% de MOx e 80% de THFMA foi a com melhor resultado.

#### 4.4 Espectro FTIR do MB e sua incorporação nos polímeros a plamsa

O MB possui uma absorção característica no infravermelho em aproximadamente  $1600\text{ cm}^{-1}$ , correspondente a grupos C=N e C=C (OVCHINNIKOV *et al.*, 2016). Este pico foi utilizado neste trabalho para detectar sua presença nos filmes após sua incorporação. O espectro infravermelho do MB pode ser observado na Figura 34.

Figura 34 - Espectro FTIR de MB seco sobre substrato de Si. Observa-se um pico característico em  $1600\text{ cm}^{-1}$ , correspondente a ligações C=N e C=C.

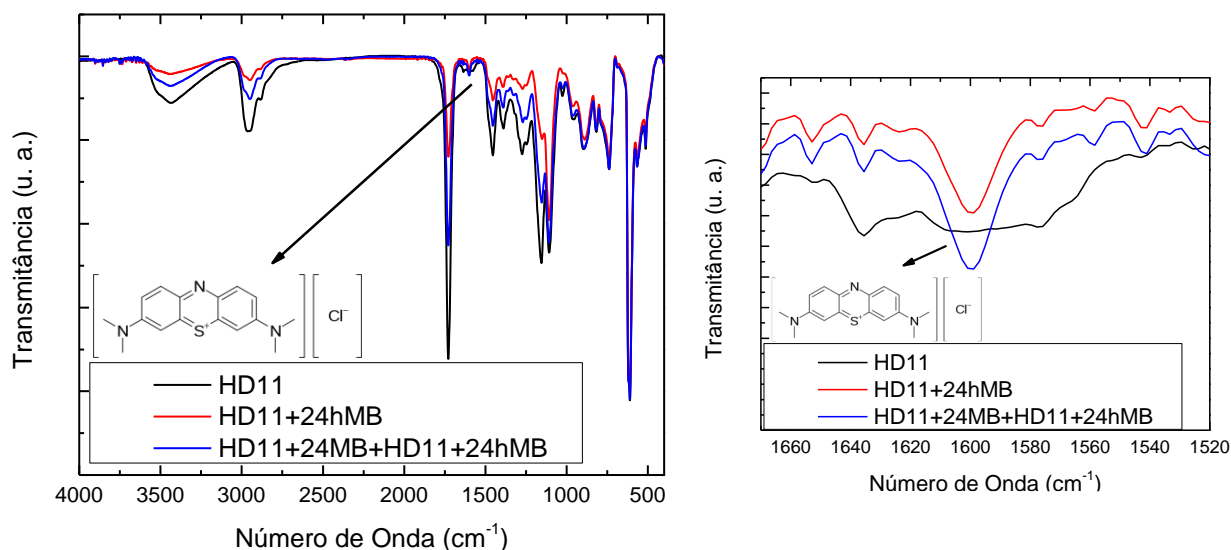


Fonte: Autoria Própria

A incorporação do MB em polímeros a partir da mistura HD pode ser observado na Figura 35. Nota-se pelo o espectro FTIR que o polímero não sofreu alterações após os processos de incorporação do medicamento. Houve apenas redução de sua intensidade que pode ser relacionado à perda de material após a imersão, provavelmente pelo desprendimento de oligômeros fracamente ligados formados pela interação do plasma com o polímero (FRIEDRICH, 2011; KOSTOV *et al.*, 2013), o que nota-se é o surgimento do pico referente ao MB em  $1600\text{ cm}^{-1}$ , que pode ser melhor observado na *Figura 35* à esquerda.

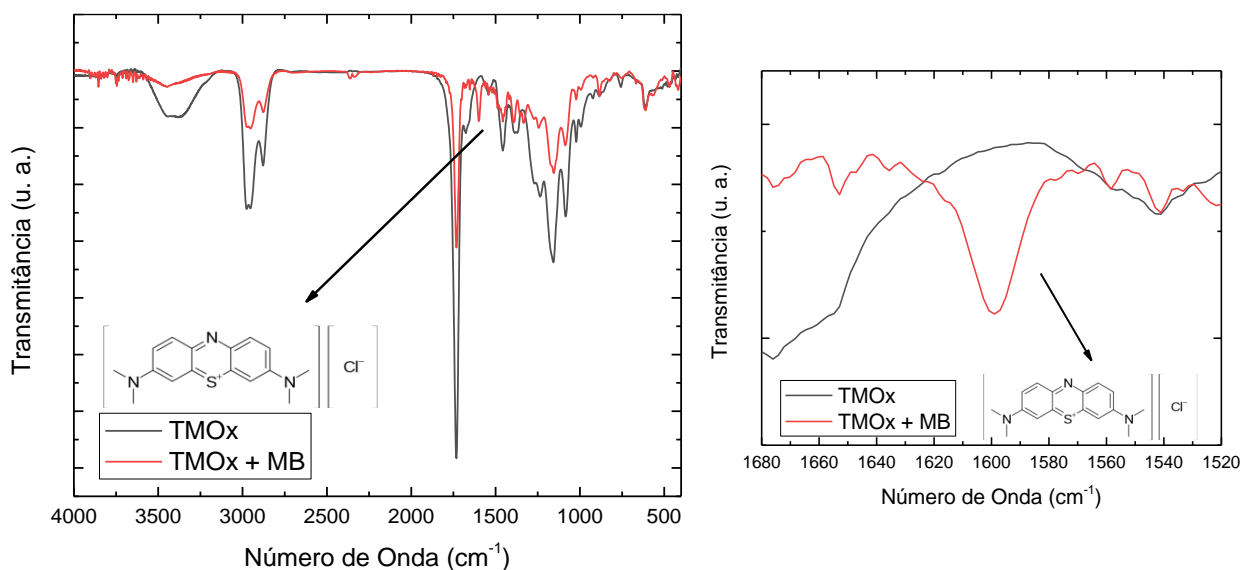
Da mesma forma que para a mistura proveniente da mistura HD, na Figura 36 é mostrado o espectro FTIR para a mistura TMOx antes e após a incorporação do MB. O pico em  $1600\text{ cm}^{-1}$  mostra novamente a presença do MB. Em ambos os casos, tanto para a mistura HD quanto TMOx, foi possível detectar a presença do medicamento por FTIR, indicando que a técnica utilizada foi efetiva para a incorporação do MB.

Figura 35 - Espectro FTIR do polímero proveniente da mistura HD incorporado com MB com uma e duas camadas. À esquerda o espectro completo, à direita ampliado na região de absorção do MB ( $1600\text{ cm}^{-1}$ ).



Fonte: Autoria própria

Figura 36 - Espectro FTIR do polímero proveniente da mistura TMOx incorporado com MB. À esquerda o espectro completo, à direita ampliado na região de absorção do MB ( $1600\text{ cm}^{-1}$ ).



Fonte: Autoria própria

#### 4.4.1 Teste com Clorexidina

Outra droga que teve sua absorção testada por FTIR neste trabalho foi a clorexidina, ela se difere do MB por não ser um composto iônico, podendo ter interações diferentes com o polímero. Foi possível observar que ela também pôde ser incorporada com sucesso utilizando-se a mesma técnica, contudo. Apenas a análise de FTIR foi realizada. Nas Figura 37 e Figura 38, têm-se os espectros FTIR dos polímeros a plasma das misturas HD e TMOx, respectivamente. Nestas figuras é possível observar o surgimento do pico em, aproximadamente,  $1540\text{ cm}^{-1}$  referente às ligações C-N-C ou  $\text{NH}_2$  da clorexidina (PAL *et al.*, 2014; WU *et al.*, 2017) após sua incorporação.

Figura 37 - Espectro FTIR do polímero a plasma da mistura HD e após a incorporação de Clorexidina

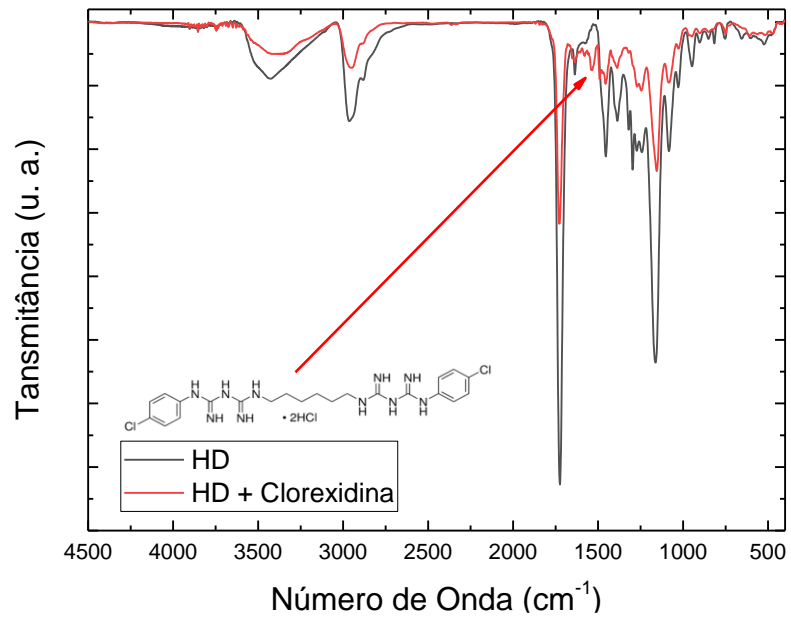
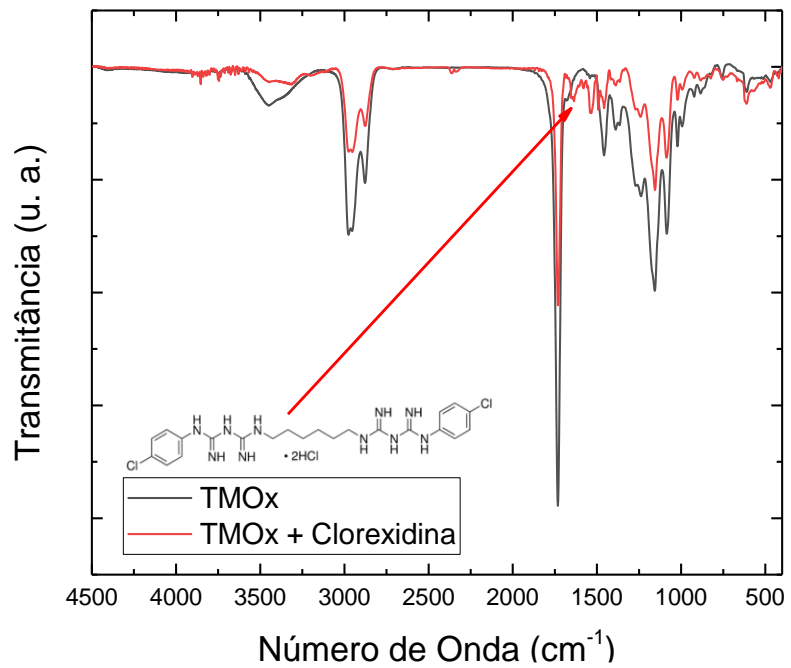


Figura 38 - Espectro FTIR do polímero a plasma da mistura TMOx e após incorporação de Clorexidina



Fonte: Imagem do autor

#### 4.5 Composição atômica dos polímeros a plasma

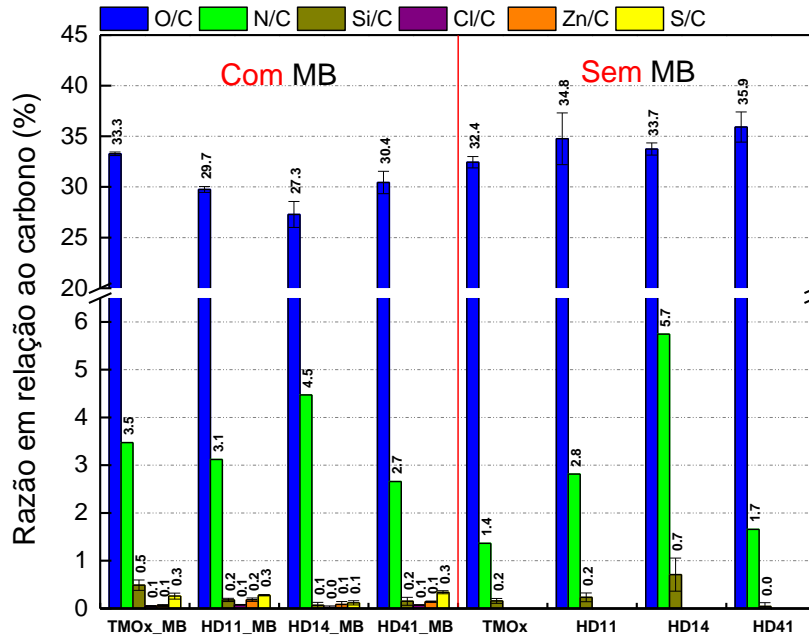
Na Figura 39 são mostrados a razão de cada elemento detectado nos polímeros com o carbono. Esta análise foi feita por XPS. É possível notar a detecção de enxofre e cloro nos polímeros incorporados com MB (dados à esquerda), o que não é observado antes deste processo (dados à direita). Isto corrobora os resultados obtidos na análise por FTIR.

Outra informação que pode ser obtida destes resultados de XPS é a quantidade de nitrogênio presente nos filmes das misturas HD. Quanto mais DEAEMA presente na mistura, maior a concentração de nitrogênio no polímero resultante, o que era esperado, visto que não há grupos nitrogenados na estrutura do HEMA. A maior presença destes grupos foi o motivo de priorizar o HD11 em detrimento das outras misturas, o HD14 por resultar em filmes menos uniformes e o HD41 por ter uma menor concentração de nitrogênio. É preciso lembrar que parte do nitrogênio observado após a incorporação do MB vem dele próprio.

As alterações quanto a presença de oxigênio também podem ser observadas na Figura 39. Para todas as misturas de HD houve uma redução dos grupos oxigenados após o processo de incorporação do MB, ao contrário do que aconteceu para a mistura TMOx. A razão para isso deu-se pelas estruturas das moléculas envolvidas: na mistura TMOx se tem átomos de oxigênio “presos” em estruturas cíclicas, ao contrário do observado nas misturas HD, onde há hidroxilas e onde ambos HEMA e DEAEMA possuem ésteres em sua estrutura. Como o processo de incorporação do MB envolve imersão em solução aquosa, muitos destes grupos OH e ésteres são removidos por serem mais suscetíveis a hidrólise que cadeias cíclicas.



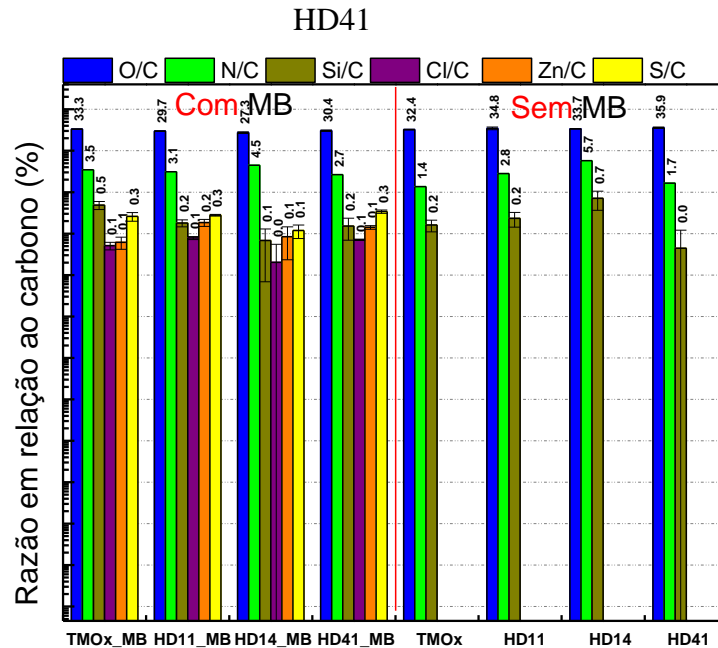
Figura 39 - XPS dos polímeros pp-TMOx, pp-HD11, pp-HD12 e pp-HD41



Fonte: Autoria Própria

Para uma melhor visualização dos picos de interesse, na Figura 40 são mostradas as razões de cada elemento detectado nos polímeros com o carbono em escala logarítmica.

Figura 40 - XPS em escala logarítmica dos polímeros pp-TMOx, pp-HD11, pp-HD12 e pp-



Fonte: Autoria Própria

#### 4.6 Testes de liberação do MB

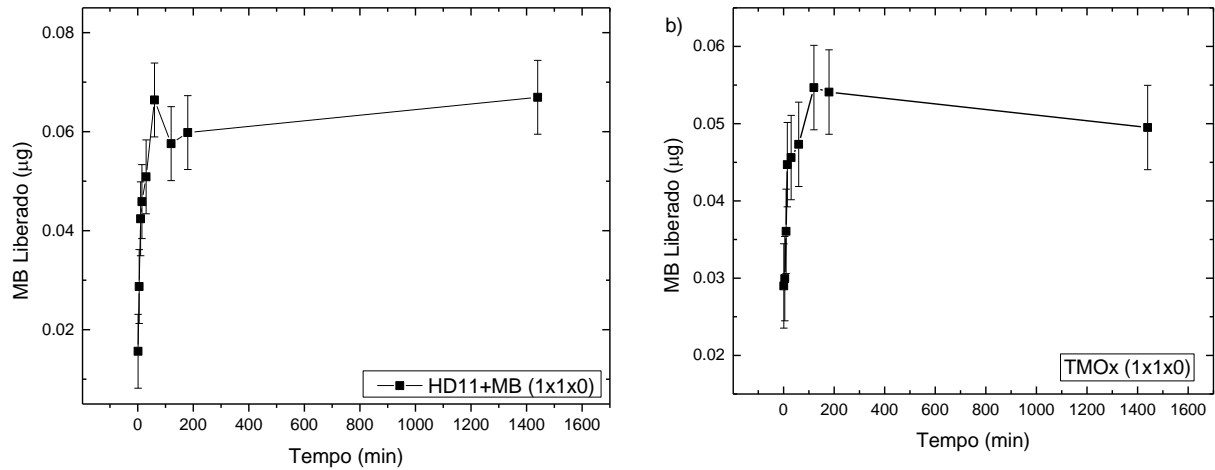
A liberação da droga foi analisada por espectroscopia UV-Vis, como descrito anteriormente.

Filmes de pp-HD e pp-TMOx foram testados para a liberação de MB. Na *Figura 41* observa-se a liberação pelo tempo em (a) pp-HD e (b) pp-TMOx. Observam-se para ambos os casos que a liberação acontece rapidamente, com quase toda a liberação ocorrendo na primeira hora. Outras diferenças importantes podem ser notadas na comparação entre ambos: a liberação a partir do pp-HD começa próximo a zero no primeiro minuto, chegando a aproximadamente 0.029  $\mu\text{g}$  de MB (cerca de 45% do total liberado) aos 5 minutos e atinge 0.065  $\mu\text{g}$  em uma hora. Para o ppTMOx, no primeiro minuto já se observa a liberação de 0,029  $\mu\text{g}$  de MB (aproximadamente 55% do total), e em 5 minutos aumenta para apenas 0,03  $\mu\text{g}$ , mantendo-se dentro da incerteza, até chegar a 0.49  $\mu\text{g}$  em uma hora e uma hora após, aumentar apenas mais 0.53  $\mu\text{g}$ , estando novamente dentro da incerteza.

Assim, apesar de ambos concluírem a liberação do MB em aproximadamente uma hora, o pp-TMOx apresentou pouca capacidade de reter a droga e liberá-la gradualmente nos primeiros minutos, chegando a mais da metade da liberação imediatamente ao ser colocado em água. Já o ppHD mostrou uma capacidade de retenção da droga nos primeiros minutos e a liberou mais gradualmente ao longo da primeira hora.

Como visto anteriormente na sessão 3.4.4, os filmes provenientes de HD apresentam uma superfície com rugas o que aumenta sua área superficial e melhora sua interação, possibilitando reter uma maior quantidade de droga. Além disso, ele possui grupos polares que interagem com o MB, que se dissocia e forma íons. Outra característica do pp-HD é apresentar um comportamento de hidrogel e inchar em presença de água, podendo propiciar uma difusão da droga para dentro da estrutura do filme e posteriormente liberá-la. A difusão para dentro do filme é um possível mecanismo de incorporação da droga nos filmes (ALLEN; CULLIS, 2004; LI; MOONEY, 2016; VILAR; TULLA-PUCHE; ALBERICIO, 2012). Já o pp-TMOx apresenta uma superfície lisa e plana, e não apresenta a característica de inchar e contrair na presença de água de forma acentuada como o pp-HD. Este trabalho não foca em determinar tais mecanismos, mas um estudo futuro seria importante para poder customizar os filmes de acordo com suas aplicações.

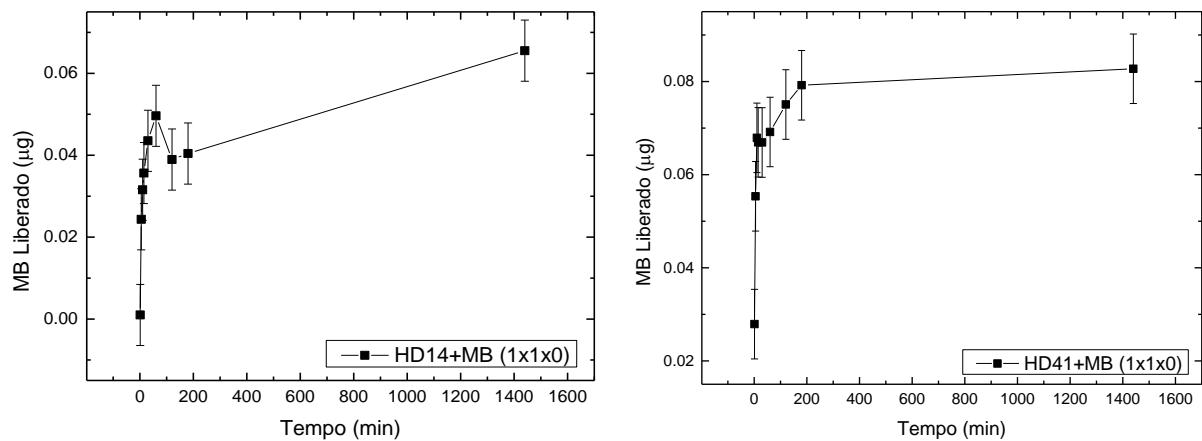
Figura 41 - Liberação de MB por filmes de: a) pp-HD e b) pp-TMOx ao longo do tempo



Fonte: Autoria própria

Também foi observada a influência da variação da proporção dos monômeros HEMA e DEAEMA na mistura precursora HD liberação de MB. Estes resultados podem ser vistos na Figura 42. Para ambos os casos se observou uma liberação acentuada do MB nos primeiros 5 minutos, tendo o pp-HD14 liberado 40% do MB neste tempo e o pp-HD41 65%. A liberação também foi concluída mais rapidamente para o pp-HD41 que para o pp-HD14. Uma maior concentração de HEMA também implica em mais grupos OH disponíveis para interagir com o MB.

Figura 42 - Liberação de MB pp-HD em depositados com diferentes proporções de HEMA e DEAEMA na mistura: a) pp-HD14 e b) pp-HD41 ao longo do tempo

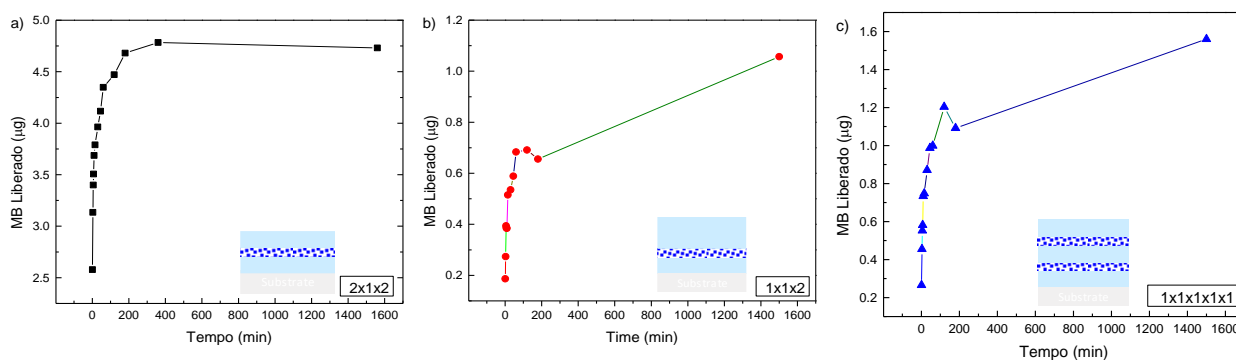


Fonte: Autoria própria

#### 4.6.1 Múltiplas camadas

Três diferentes configurações para analisar a retenção e liberação do MB foram testadas: uma com uma camada de pp-HD após o processo de incorporação da droga, uma segunda configuração com uma camada mais espessa de pp-HD sobre a camada incorporada e uma terceira com três camadas de pp-HD intercaladas com a incorporação do MB. Na Figura 43, pode-se observar a liberação da droga com o tempo para as três diferentes configurações. Para uma camada fina de pp-HD (a), a droga é praticamente toda liberada nas primeiras 3 horas. Já para uma camada mais espessa de pp-HD sobre a camada incorporada com MB (b), têm-se uma liberação mais lenta, levando um tempo superior a 3 h para que a droga fosse liberada, em (c) também observou-se um comportamento semelhante do retardamento do tempo de liberação da droga. O momento mais preciso da saturação na liberação não pôde ser observado devido ao espaçamento entre as medidas.

Figura 43 - Liberação de MB incorporado em pp-HD em diferentes configurações: a) MB entre duas camadas iguais de pp-HD (1x1x1), b) MB sob uma camada mais espessa de pp-HD (1x1x2) e c) Duas camadas de MB intercaladas entre camadas de pp-HD (1x1x1x1x1)

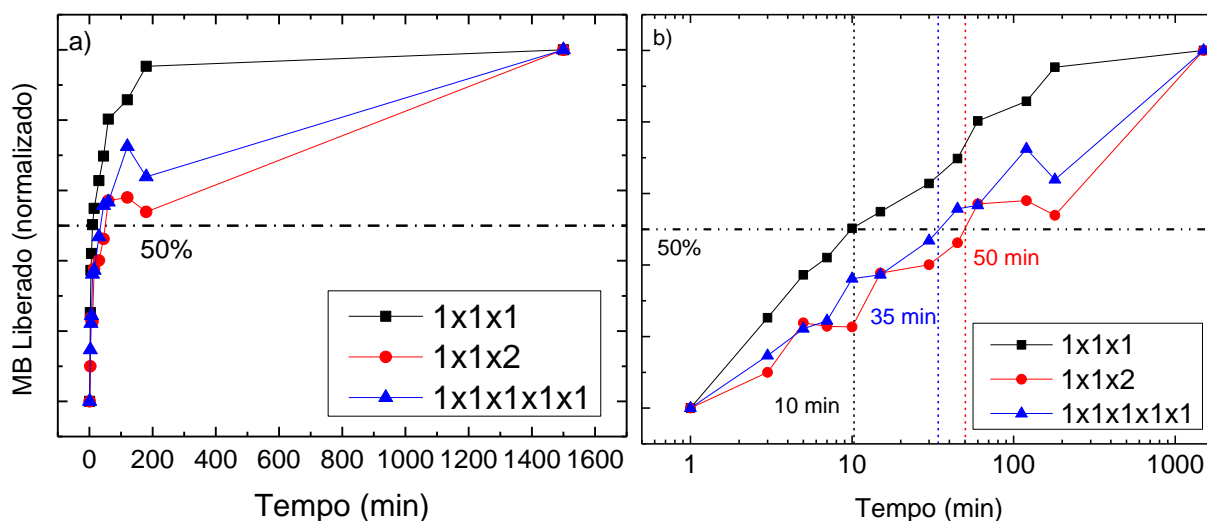


Fonte: Autoria própria

Na Figura 44 se observam as curvas da Figura 43 sobrepostas e normalizadas. Pelo método utilizado, ainda não foi possível controlar a quantidade de droga incorporada, como pode ser visto na Figura 43. Mas ao normalizar as curvas podem-se analisar a tendência na liberação. É possível observar melhor que a configuração 1x1x1 foi a que liberou mais rapidamente o medicamento, e a

configuração 1x1x2 foi a mais eficiente em reter o MB. Ao observar a *Figura 44* (b) é possível notar melhor a tendência de liberação, as configurações 1x1x2 e 1x1x1x1x1 têm um comportamento parecido nos primeiros 60 minutos, com a segunda tendo uma liberação maior após este período. Já para 1x1x1, uma liberação mais rápida da droga é visível desde os primeiros minutos. Para liberar 50% da droga (considerando o total como o valor máximo medido em 1500 minutos), a configuração 1x1x1 levou 10 minutos, a 1x1x2 levou 50 minutos e a 1x1x1x1x1 levou 35 minutos.

Figura 44 - Curvas normalizadas e sobrepostas da liberação de MB incorporado em pp-HD para os casos 1x1x1, 1x1x2 e 1x1x1x1x1. a) em escala linear; b) em escala logarítma.



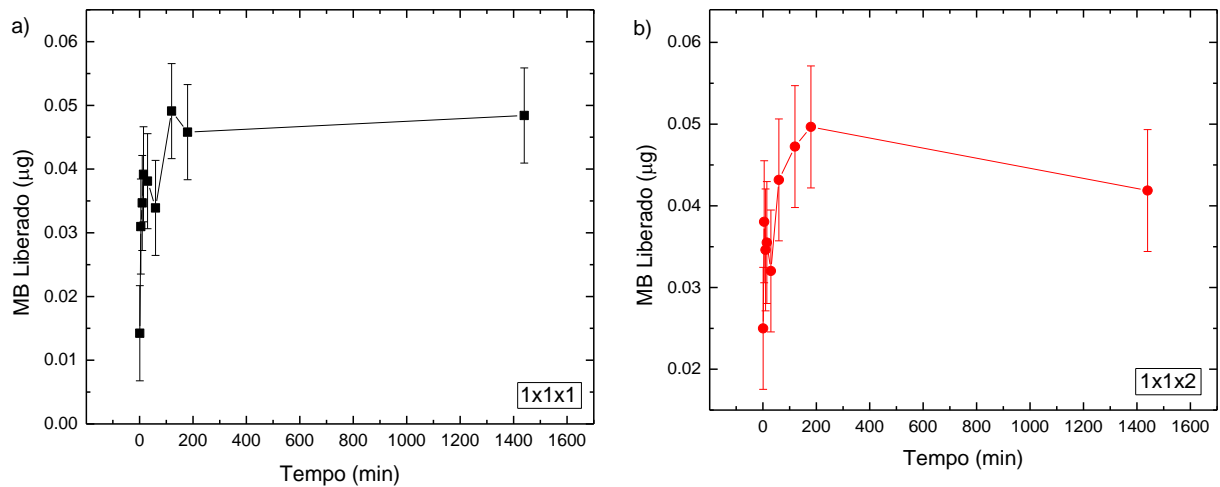
Fonte: Autoria Própria

Para o ppTMOx foi testada a liberação de MB apenas as configurações 1x1x1 e 1x1x2 de multicamadas. Apesar de ser razoavelmente estável em água para resistir ao processo de incorporação na primeira camada, ao ser submetido novamente à solução de MB após receber a segunda camada polimérica é possível observar que parte do polímero a plasma era removido no processo, portanto, não foi possível obter amostras com mais camadas com a técnica utilizada neste trabalho.

Na Figura 45 observa-se a liberação de MB incorporado em pp-TMOx para as duas configurações 1x1x1 (a) e 1x1x2 (b). Ambas apresentam liberação de quantidade semelhante de MB, por volta de 0,05 µg, em tempo semelhante de aproximadamente 180 min. Apesar destas semelhanças, na Figura 46, é possível observar que a configuração 1x1x2 liberou a droga mais

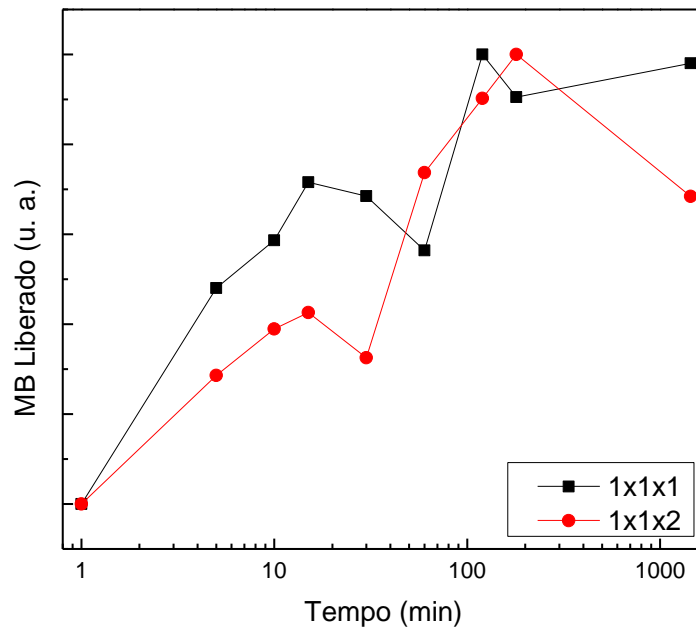
lentamente nos primeiros minutos, sendo que na configuração 1x1x1, 50% do total liberado ocorreu antes dos 10 minutos e para 1x1x2 levou mais de 30 minutos.

Figura 45 - Liberação de MB incorporado em pp-TMOx em duas diferentes configurações: a) MB entre duas camadas iguais de pp-HD (1x1x1), b) MB sob uma camada mais espessa de pp-HD (1x1x2)



Fonte: Autoria Própria

Figura 46 - Curvas normalizadas e sobrepostas da liberação de MB incorporado em pp-TMOx para os casos 1x1x1, 1x1x2 em escala logarítma.



Fonte: Autoria Própria

Ambas as configurações de multicamadas testadas tanto para o pp-HD quanto para o pp-TMOx apresentaram uma liberação do medicamento mais lenta do que a de camada única apresentada na Figura 41. O controle da espessura e quantidade de camadas pode ser uma opção para controlar a liberação de uma substância incorporada nestes filmes, dando a eles uma forma simples e eficiente para customização conforme necessário.

## 5 CONCLUSÕES

A técnica utilizada para a polimerização nesta tese se mostrou bastante rápida e eficiente: os filmes possuíam espessuras na ordem de micrometros e foram polimerizados em até um minuto. Desta forma, os filmes obtidos apresentam uma taxa de crescimento muito superior às comumente obtidas por outras técnicas de polimerização a plasma tanto em baixa pressão quanto em pressão atmosférica.

Os resultados de incorporação e liberação do MB se mostraram promissores. Foi possível crescer filmes que liberavam rapidamente o medicamento *in vitro*, mas, com alguma customização, como a adição de novas camadas ou alterando a espessura delas, foi possível, também, controlar e estender o período de liberação para algumas horas.

A técnica de multicamadas não foi possível para o pp-TMOx, pois foi observado que camadas subsequentes não cresciam como a primeira. Foi observado que o plasma degradava a região central enquanto o restante do monômero não era polimerizado adequadamente, permanecendo ainda líquido.

### Trabalhos Futuros

O teste de incorporação da clorexidina mostrou que os filmes podem ser usados para reter outras drogas além do MB, o que é fundamental para que possa ser aplicado em *drug delivery*. Um trabalho futuro para outros medicamentos e o estudo da dinâmica envolvida na liberação da droga são necessários para compreender e melhorar os processos da criação do material.

Testes de biocompatibilidade também são necessários para prosseguir com testes *in vivo*, no futuro. Na literatura é reportada a biocompatibilidade de polímeros convencionais e a plasma crescidos a partir dos mesmos precursores utilizados neste trabalho, mas é importante um teste específico para o processo de polimerização a plasma utilizado neste trabalho.

Os polímeros a plasma provenientes da mistura HD apresentaram propriedades de hidrogel, e podem ser testados futuramente para outras aplicações que envolvam ou não *drug delivery*. A característica de inchar e contrair inúmeras vezes pode servir para a confecção de biosensores. Sua superfície enrugada também pode ter aplicações interessantes em outras áreas, além disso, é



reportado na literatura um comportamento responsivo a variações de pH (GONZÁLEZ-HENRÍQUEZ *et al.*, 2018; ZHANG *et al.*, 2014).

### **Publicações e Apresentações em Congressos**

Um artigo científico será submetido em breve para periódico científico internacional.

Partes do trabalho apresentado nesta tese foram apresentadas seguintes congressos:

- 1) XL Congresso Brasileiro de Aplicações de Vácuo na Indústria e na Ciência (XL CBRAVIC). Atmospheric pressure plasma polymerization of HEMA:DEAEMA mixture for drug delivery. 2019. (Congresso).
- 2) 13th International Conference on Surfaces, Coatings and Nanostructured Materials (NANOSMAT). Plasma deposited HEMA-co-DEAEMA hydrogel coatings for drug release. 2018. (Congresso).

## REFERÊNCIAS

- ADAMOVICH, I. *et al.* The 2017 Plasma roadmap: low temperature plasma science and technology. **Journal of Physics D: Applied Physics**, Bristol, v. 50, n. 32, ago. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1088/1361-6463/aa76f5>. Acesso em: 28 abr. 2020.
- ALGATTI, A. M. *et al.* Study of optical properties and molecular structure of plasma polymerized diethylene glycol dimethyl ether. **The European Physical Journal D**, Les Ulis, v. 54, n. 2, p. 325–328, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1140/epjd/e2009-00043-7>. Acesso em: 28 abr. 2020.
- ALLEN, T. M.; CULLIS, P. R. Drug delivery systems: entering the mainstream. **Science**, Washington, v. 303, n. 5665, p. 1818–1822, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1126/science.1095833>. Acesso em: 28 abr. 2020.
- ANDERSON, J. M.; MARCHANT, R. E. Biomaterials: factors favoring colonization and infection. *In*: WALDVOGEL, F. A.; BISNO, A. L. (ed). **Infections associated with indwelling medical devices**. 3rd ed. Washington: American Society of Microbiology, 2000. p. 89–109. Disponível em: <http://www.asmscience.org/content/book/10.1128/9781555818067.chap5>. Acesso em: 28 abr. 2020.
- ATAMNA, H.; KUMAR, R. Protective role of methylene blue in Alzheimer's disease via mitochondria and cytochrome c oxidase. **Journal of Alzheimer's Disease**, Clifton, v. 20, n. s2, p. S439-S452, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.3233/JAD-2010-100414>. Acesso em: 28 abr. 2020.
- BENNETT, H. E.; PORTEUS, J. O. Relation between surface roughness and specular reflectance at normal incidence. **Journal of the Optical Society of America**, Washington, v. 51, n. 2, p. 123-129, 1961. Disponível em: <https://doi.org/10.1364/josa.51.000123>. Acesso em: 28 abr. 2020.
- BERNARDS, D. A. *et al.* Nanostructured thin film polymer devices for constant-rate protein delivery. **Nano Letters**, Washington, v. 12, n. 10, p. 5355–5361, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/nl302747y>. Acesso em: 28 abr. 2020.
- BERTRAND, N.; LEROUX, J. C. The journey of a drug-carrier in the body: an anatomophysiological perspective. **Journal of Controlled Release**, Amsterdam, v. 161, n. 2, p. 152–163, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2011.09.098>. Acesso em: 28 abr. 2020.
- BHATT, S. *et al.* Cell resistant peptidomimetic Poly (2-ethyl-2-oxazoline) coatings developed by low pressure inductively excited pulsed plasma polymerization for biomedical purpose. **Plasma Processes and Polymers**, Weinheim, v. 12, n. 6, p. 519–532, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ppap.201400169>. Acesso em: 28 abr. 2020.
- BHATTARAI, N.; GUNN, J.; ZHANG, M. Chitosan-based hydrogels for controlled, localized drug delivery. **Advanced Drug Delivery Reviews**, Amsterdam, v. 62, n. 1, p. 83-99, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2009.07.019>. Acesso em: 28 abr. 2020.
- BITTENCOURT, J. A. **Fundamentals of plasma physics**. 3rd ed. Nova York: Springer, 2004. 679 p. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/978-1-4757-4030-1>. Acesso em: 28 abr. 2020.

- CAVALLARO, A. A.; MACGREGOR-RAMIASA, M. N.; VASILEV, K. Antibiofouling properties of plasma-deposited oxazoline-based thin films. **ACS Applied Materials and Interfaces**, Washington, v. 8, n. 10, p. 6354-6362, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acsami.6b00330>. Acesso em: 28 abr. 2020.
- CHIROKOV, A. *et al.* A study of two-dimensional microdischarge pattern formation in dielectric barrier discharges. **Plasma Chemistry and Plasma Processing**, Amsterdam, v. 26, n. 2, p. 127–135, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11090-006-9007-5>. Acesso em: 28 abr. 2020.
- CHU, P. Plasma-surface modification of biomaterials. **Materials Science and Engineering: R: Reports**, Lausanne, v. 36, n. 5–6, p. 143–206, 2002. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0927-796X\(02\)00004-9](https://doi.org/10.1016/S0927-796X(02)00004-9). Acesso em: 28 abr. 2020.
- D'AGOSTINO, R. *et al.* Low-temperature plasma processing of materials: past, present, and future. **Plasma Processes and Polymers**, Weinheim, v. 2, n. 1, p. 7–15, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ppap.200400074>. Acesso em: 28 abr. 2020.
- DAS, S. P.; DALEI, G.; BARIK, A. A dielectric barrier discharge (DBD) plasma reactor: an efficient tool to measure the sustainability of non-thermal plasmas through the electrical breakdown of gases. **Materials Science and Engineering**, London, v. 410, p. 012004, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1088/1757-899X/410/1/012004>. Acesso em: 28 abr. 2020.
- DOWLING, D. P. *et al.* Modified drug release using atmospheric pressure plasma deposited siloxane coatings. **Journal of Physics D: Applied Physics**, Bristol, v. 49, n. 36, p. 364005, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1088/0022-3727/49/36/364005>. Acesso em: 28 abr. 2020.
- FLAMM, D. L.; AUCIELLO, O.; D'AGOSTINO, R. **Plasma deposition, treatment, and etching of polymers: the treatment and etching of polymers**. Cambridge: Elsevier, 2012. 544p.
- FONSECA, A. C.; SERRA, A. C.; COELHO, J. F. J. Bioabsorbable polymers in cancer therapy: Latest developments. **EPMA Journal**, London, v.6, n. 22, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13167-015-0045-z>. Acesso em: 28 abr. 2020.
- FRANKLIN, R. N. Electronegative plasmas: why are they so different? **Plasma Sources Science and Technology**, Bristol, v. 11, n. 3A, p. A31-A37 Disponível em: <https://doi.org/10.1088/0963-0252/11/3A/304>. Acesso em: 28 abr. 2020.
- FRIEDRICH, J. Mechanisms of plasma polymerization: reviewed from a chemical point of view. **Plasma Processes and Polymers**, Weinheim, v. 8, n. 9, p. 783–802, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ppap.201100038>. Acesso em: 28 abr. 2020.
- GHASEMI, M. *et al.* Ammonia plasma treated polyethylene films for adsorption or covalent immobilization of trypsin: quantitative correlation between X-ray photoelectron spectroscopy data and enzyme activity. **The Journal of Physical Chemistry B**, Washington, v. 115, n. 34, p. 10228–10238, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/jp204097a>. Acesso em: 28 abr. 2020.
- GHOSH, T. K.; JASTI, B. R. (org.). **Theory and practice of contemporary pharmaceuticals**. Boca Raton: CRC Press, 2004. 564 p. *E-book*. Disponível em: <https://doi.org/10.1201/9780203644478>. Acesso em: 28 abr. 2020.

- GINIMUGE, P. R.; JYOTHI, S. D. Methylene blue: revisited. **Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology**, Mumbai, v. 26, n. 4, p. 517-520, 2010. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3087269/>. Acesso em: 28 abr. 2020.
- GOLAN, D. E.; ARMSTRONG, E. J.; ARMSTRONG, A. W. **Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy**. 4th ed. Filadélfia: Lippincott Williams & Wilkins, 2011.
- GONZÁLEZ-HENRÍQUEZ, C. M. *et al.* Fabrication of micro and sub-micrometer wrinkled hydrogel surfaces through thermal and photocrosslinking processes. **Polymer**, Amsterdam, v. 101, n. 28, p. 24-33, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2016.08.051>. Acesso em: 28 abr. 2020.
- GONZÁLEZ-HENRÍQUEZ, C. M. *et al.* Micro-wrinkled hydrogel patterned surfaces using pH-sensitive monomers. **Applied Surface Science**, Amsterdam, v. 457, n. 1, p. 907-913, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2018.07.022>. Acesso em: 28 abr. 2020.
- GRIMOLDI, E. *et al.* AFM and contact angle investigation of growth and structure of pp-HMDSO thin films. **European Physical Journal D**, Les Ulis, v. 54, n. 2, p. 165–172, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1140/epjd/e2009-00117-6>. Acesso em: 28 abr. 2020.
- HAYWARD, A. S.; CAMERON, N. R.; PRZYBORSKI, S. A. Biointerfaces between cells and substrates in three dimensions. *In*: HUTMACHER, D.; CHRZANOWSKI, W. (ed.). **Biointerfaces: Where Material Meets Biology**. Londres: The Royal Society of Chemistry, 2015. cap. 6, p. 133–150. *E-book*. Disponível em: <https://doi.org/10.1039/9781782628453-00133>. Acesso em: 28 abr. 2020.
- HENDRIKS, J. G. E. *et al.* Backgrounds of antibiotic-loaded bone cement and prosthesis-related infection. **Biomaterials**, Surrey, v. 25, n. 3, p. 545-556, 2004. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0142-9612\(03\)00554-4](https://doi.org/10.1016/S0142-9612(03)00554-4). Acesso em: 28 abr. 2020.
- HUTMACHER, D.; CHRZANOWSKI, W. (org.). **Biointerfaces: where material meets biology**. Cambridge: Royal Society of Chemistry, 2014. *E-book*. Disponível em: <https://doi.org/10.1039/9781782628453>. Acesso em: 28 abr. 2020.
- HUTTER, N. A. *et al.* Microstructured poly(2-oxazoline) bottle-brush brushes on nanocrystalline diamond. **Physical Chemistry Chemical Physics**, Cambridge, v. 12, n. 17, p. 4360-4366, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1039/b923789p>. Acesso em: 28 abr. 2020.
- JALABER, V. *et al.* Atmospheric aerosol assisted pulsed plasma polymerization: an environmentally friendly technique for tunable catechol-bearing thin films. **Frontiers in Chemistry**, Lausanne, v. 7, p. 183, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fchem.2019.00183>. Acesso em: 28 abr. 2020.
- JURASKI, A. de C.; MALMONGE, S. M.; DAGUANO, J. Ibuprofen-loaded chitosan hydrogels for controlled drug release in nerve injuries. *In*: ANNUAL UFABC BIOMEDICAL ENGINEERING SEMINARS, 2., 2017, São Bernardo do Campo. **Anais [...]**. São Bernardo do Campo: UFABC, 2017.

- KAMPMANN, A. L. et al. Synthesis of well-defined core-shell nanoparticles based on bifunctional poly(2-oxazoline) macromonomer surfactants and a microemulsion polymerization process. **RSC Advances**, Cambridge, v. 6, n. 102, p. 99752-99763, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1039/c6ra22896h>. Acesso em: 28 abr. 2020.
- KIM, K. N. *et al.* Atmospheric pressure plasmas for surface modification of flexible and printed electronic devices: A review. **Thin Solid Films**, Amsterdam, v. 598, p. 315-334, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tsf.2015.05.035>. Acesso em: 28 abr. 2020.
- KISHIDA, A.; IKADA, Y. Hydrogels for biomedical and pharmaceutical applications. *In*: DUMITRIU, S. (ed.). **Polymeric biomaterials, revised and expanded**. Boca Raton: CRC Press, 2001. v. 1, cap. 6. Disponível em: <https://doi.org/10.1201/9780203904671>. Acesso em: 28 abr. 2020.
- KONRADI, R.; ACIKGOZ, C.; TEXTOR, M. Polyoxazolines for nonfouling surface coatings: a direct comparison to the gold standard PEG. **Macromolecular rapid communications**, Basel, v. 33, n. 19, p. 1663-1676, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/marc.201200422>. Acesso em: 28 abr. 2020.
- KOSTOV, K. G. *et al.* Study of polypropylene surface modification by air dielectric barrier discharge operated at two different frequencies. **Surface and Coatings Technology**, Lausanne, v. 234, p. 60-66, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.surfcoat.2012.09.041>. Acesso em: 28 abr. 2020.
- LI, J.; MOONEY, D. J. Designing hydrogels for controlled drug delivery. **Nature Reviews Materials**, Londres, v. 1, n. 12, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/natrevmats.2016.71>. Acesso em: 28 abr. 2020.
- LI, P. H.; CHU, P. K. Thin film deposition technologies and processing of biomaterials. *In*: GRIESSER, H. J. **Thin film coatings for biomaterials and biomedical applications**. Lausanne: Elsevier, 2016. p. 3-28. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/B978-1-78242-453-6.00001-8>. Acesso em: 28 abr. 2020.
- LIEBERMAN, M. A.; LICHTENBERG, A. J. **Principles of plasma discharges and materials processing**. 2nd ed. Hoboken: John Wiley & Sons, Inc., 2005. 757p. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/0471724254>. Acesso em: 28 abr. 2020.
- LIU, S.; JONES, L.; GU, F. X. Nanomaterials for ocular drug delivery. **Macromolecular Bioscience**, Weinheim, v. 12, n. 5, p. 608-620, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/mabi.201100419>. Acesso em: 28 abr. 2020.
- LU, G. W.; GAO, P. Emulsions and microemulsions for topical and transdermal drug delivery. *In*: KULKARNI, V. S. **Handbook of non-invasive drug delivery systems**. Norwich: Elsevier, 2010. p. 59-94. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/B978-0-8155-2025-2.10003-4>. Acesso em: 28 abr. 2020.
- LU, X.; LAROUCSI, M.; PUECH, V. On atmospheric-pressure non-equilibrium plasma jets and plasma bullets. **Plasma Sources Science and Technology**, Bristol, v. 21, n. 3, p. 034005, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1088/0963-0252/21/3/034005>. Acesso em: 28 abr. 2020.

MARINS, N. M. S. *et al.* Properties of hydrogenated amorphous carbon films deposited by PECVD and modified by SF<sub>6</sub> plasma. **Surface & Coatings Technology**, Lausanne, v. 206, n. 4, p. 640–645, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.surfcoat.2011.06.058>. Acesso em: 28 abr. 2020.

MAUCHAUFFÉ, R. *et al.* Liquid-assisted plasma-enhanced chemical vapor deposition of catechol and quinone-functionalized coatings: insights into the surface chemistry and morphology. **Plasma Processes and Polymers**, Weinheim, v. 13, n. 8, p. 843–856, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ppap.201600002>. Acesso em: 28 abr. 2020.

MERCHE, D.; VANDENCASTEELE, N.; RENIERS, F. Atmospheric plasmas for thin film deposition: a critical review. **Thin Solid Films**, Weinheim, v. 520, n. 13, p. 4219–4236, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tsf.2012.01.026>. Acesso em: 28 abr. 2020.

OVCHINNIKOV, O. V. *et al.* Manifestation of intermolecular interactions in FTIR spectra of methylene blue molecules. **Vibrational Spectroscopy**, Amsterdam, v. 86, p. 181–189, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.vibspec.2016.06.016>. Acesso em: 28 abr. 2020.

PAL, S. *et al.* A multifunctional composite of an antibacterial higher-valent silver metallopharmaceutical and a potent wound healing polypeptide: a combined killing and healing approach to wound care. **New Journal of Chemistry**, Londres, v. 38, n. 8, p.3889–3898, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1039/c4nj00160e>. Acesso em: 28 abr. 2020.

PESSOA, R. S. *et al.* Nanostructured thin films based on TiO<sub>2</sub>and/or SiC for use in photoelectrochemical cells: a review of the material characteristics, synthesis and recent applications. **Materials Science in Semiconductor Processing**, Bristol, v. 29, p. 56–68, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mssp.2014.05.053>. Acesso em: 28 abr. 2020.

D'AGOSTINO, R.; FRACASSI, P. F. Plasma processing and polymers. **NATO ASI Series**, Nova Iorque, v. 346, 1997. p. 548. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/978-94-015-8961-1>. Acesso em: 28 abr. 2020

RAFATOV, I.; BOGDANOV, E. A.; KUDRYAVTSEV, A. A. On the accuracy and reliability of different fluid models of the direct current glow discharge. **Physics of Plasmas**, Nova Iorque, v. 19, n. 3, p. 033502, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1063/1.3688875>. Acesso em: 28 abr. 2020.

RANGEL, E. C. *et al.* Thin polymer films prepared by plasma immersion ion implantation and deposition. **Thin Solid Films**, Weinheim, v. 473, n. 2, p. 259–266, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tsf.2004.07.078>. Acesso em: 28 abr. 2020.

RATNER, B. D.; HOFFMAN, A. S. Non-fouling surfaces. *In*: RATNER, B. D. *et al.* **Biomaterials Science**. Cambridge: AP Academic Press, 2013. p. 241–247. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-087780-8.00025-5>. Acesso em: 28 abr. 2020.

ROGERS, C. M. *et al.* Biocompatibility and enhanced osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells in response to surface engineered poly(D,L-lactic-co-glycolic acid) microparticles. **Journal of Biomedical Materials Research - Part A**, Hoboken, v. 102, n. 11, p. 3872–3882, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jbm.a.35063>. Acesso em: 28 abr. 2020.

- SANTOS, D. C. R. *et al.* Modification of plasma polymer films by ion implantation. **Materials Research**, São Carlos, v. 7, n. 3, p. 493–497, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1516-14392004000300019>. Acesso em: 28 abr. 2020.
- SCHÄFER, J. *et al.* Liquid assisted plasma enhanced chemical vapour deposition with a non-thermal plasma jet at atmospheric pressure. **Thin Solid Films**, Weinheim, v. 630, p. 71–78, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tsf.2016.09.022>. Acesso em: 28 abr. 2020.
- SŤAHEL, P. *et al.* Atmospheric pressure plasma polymerized oxazoline-based thin films: antibacterial properties and cytocompatibility performance. **Polymers**, Basel, v. 11, n. 12, p. 2069, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/polym11122069>. Acesso em: 28 abr. 2020.
- TATOULIAN, M.; AREFI-KHONSARI, F.; BORRA, J. P. Deposition of organic coatings at atmospheric pressure from liquid precursors. **Plasma Processes and Polymers**, Weinheim, v. 4, n. 4, p. 360-369, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ppap.200600187>. Acesso em: 28 abr. 2020.
- TENDERO, C. *et al.* Atmospheric pressure plasmas: a review. **Spectrochimica Acta: Part B: Atomic Spectroscopy**, Amsterdam, v. 61, n. 1, p. 2–30, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.sab.2005.10.003>. Acesso em: 28 abr. 2020.
- TESCHKE, M. *et al.* High-speed photographs of a dielectric barrier atmospheric pressure plasma jet. **IEEE Transactions on Plasma Science**, Nova Iorque, v. 33, n. 2, p. 310-311, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1109/TPS.2005.845377>. Acesso em: 28 abr. 2020.
- THIRY, D. *et al.* Plasma diagnostics for the low-pressure plasma polymerization process: a critical review. **Thin Solid Films**, Weinheim, v. 606, p. 19–44, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tsf.2016.02.058>. Acesso em: 28 abr. 2020.
- TIMKO, B. P. *et al.* Advances in drug delivery. **Annual Review of Materials Research**, Palo Alto, v. 41, p. 1–20, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1146/annurev-matsci-062910-100359>. Acesso em: 28 abr. 2020.
- VASUDEV, M. C. *et al.* Exploration of plasma-enhanced chemical vapor deposition as a method for thin-film fabrication with biological applications. **ACS Applied Materials & Interfaces**, Washington, v. 5, p. 3983–3994, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/am302989x>. Acesso em: 28 abr. 2020.
- VEUILLET, M. *et al.* Macroscopic control of DMAHEMA and HEMA plasma polymerization to tune the surface mechanical properties of hydrogel-like coatings. **Plasma Processes and Polymers**, Weinheim, v. 14, n. 10, p. 1–14, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ppap.201600215>. Acesso em: 28 abr. 2020.
- VILAR, G.; TULLA-PUCHE, J.; ALBERICIO, F. Polymers for drug delivery systems. **Current Drug Delivery**, Amsterdam, v. 9, n. 4, p. 367–94, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1146/annurev-chembioeng-073009-100847>. Acesso em: 28 abr. 2020.
- VON KEUDELL, A.; SCHULZ-VON DER GATHEN, V. Foundations of low-temperature plasma physics: an introduction. **Plasma Sources Science and Technology**, Bristol, v. 16, n. 11, p. 113001. Disponível em: <https://doi.org/10.1088/1361-6595/aa8d4c>. Acesso em: 28 abr. 2020.

- WARD, L. J. *et al.* Atmospheric pressure plasma deposition of structurally well-defined polyacrylic acid films. **Chemistry of Materials**, Washington, v. 15, n. 7, p. 1466-1469, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/cm020289e>. Acesso em: 28 abr. 2020.
- WILCZEWSKA, A. Z. *et al.* Nanoparticles as drug delivery systems. **Pharmacological Reports**, Cracóvia, v. 64, n. 5, p. 1020-1037, 2012. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S1734-1140\(12\)70901-5](https://doi.org/10.1016/S1734-1140(12)70901-5). Acesso em: 28 abr. 2020.
- WINTER, J.; BRANDENBURG, R.; WELTMANN, K. D. Atmospheric pressure plasma jets: an overview of devices and new directions. **Plasma Sources Science and Technology**, Bristol, v. 24, n. 6, p. 064001, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1088/0963-0252/24/6/064001>. Acesso em: 28 abr. 2020.
- WU, Y. *et al.* Long-term antibacterial protected cotton fabric coating by controlled release of chlorhexidine gluconate from halloysite nanotubes. **RSC Advances**, Cambridge, v. 7, n. 31, p. 18917-18925, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1039/c7ra01464c>. Acesso em: 28 abr. 2020.
- YASUDA, H. K. **Plasma polymerization**. Cambridge: Academic Press, 2012. 432p.
- YOUSFI, M. *et al.* Analysis of ionization wave dynamics in low-temperature plasma jets from fluid modeling supported by experimental investigations. **Plasma Sources Science and Technology**, Bristol, v. 21, n. 4, p. 045003, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1088/0963-0252/21/4/045003>. Acesso em: 28 abr. 2020.
- ZELENY, J. The mechanism of the electric spark. **Journal of Applied Physics**, Nova Iorque, v. 13, p. 444, 1942. Disponível em: <https://doi.org/10.1063/1.1714892>. Acesso em: 28 abr. 2020.
- ZELIKIN, A. N. New era of surface-mediated drug delivery. **ACS Nano**, Washington, v. 4, n. 5, p. 2494–2509, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/nn100634r>. Acesso em: 28 abr. 2020.
- ZHANG, C. Y. *et al.* pH-sensitive amphiphilic copolymer brush Chol-g-P (HEMA-co-DEAEMA)-b-PPEGMA: synthesis and self-assembled micelles for controlled anti-cancer drug release. **RSC Advances**, Cambridge, v. 4, n. 76, p. 40232–40240, 2014. Acesso em: 28 abr. 2020.
- ZHANG, N. *et al.* Cylindrical molecular brushes of poly(2-oxazoline)s from 2-isopropenyl-2-oxazoline. **Macromolecules**, Washington, v. 42, n. 6, p. 2215-2221 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/ma802627y>. Acesso em: 28 abr. 2020.
- ZHANG, Y.; CHAN, H. F.; LEONG, K. W. Advanced materials and processing for drug delivery: the past and the future. **Advanced Drug Delivery Reviews**, Amsterdam, v. 65, n. 1, p. 104-120. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.10.003>. Acesso em: 28 abr. 2020.