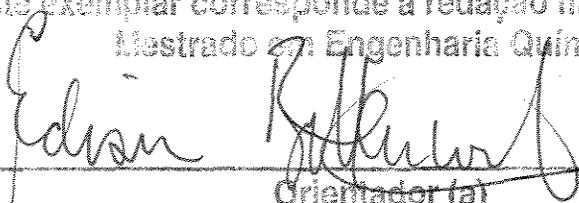


Este exemplar corresponde à redação final da Tese de  
Mestrado em Engenharia Química.

  
Orientador (a)

---

# UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

---

Faculdade de Engenharia Química

ÁREA DE CONCENTRAÇÃO CIÊNCIA E TECNOLOGIA DE MATERIAIS

AVALIAÇÃO DE DESEMPENHO DE FILMES DE PVC PLASTIFICADO  
UTILIZADOS NA FABRICAÇÃO DE BOLSAS DE SANGUE

AUTOR: ARMANDO VALLADAS VERCEZE

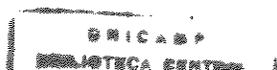
ORIENTADOR: PROF. DR. EDISON BITTENCOURT

Dissertação de Mestrado apresentada à Faculdade  
de Engenharia Química como parte dos requisitos  
exigidos para a obtenção do título de mestre em  
Engenharia Química.

Campinas - São Paulo

Fevereiro 1996

UNICAMP  
BIBLIOTECA CENTRAL  
SEÇÃO CIRCULANTE



ADP Be  
UNICAMP  
1582a  
Ex.  
BO BC/44124  
C.16.392101  
D   
R\$ 11,00  
25/04/01  
CPD

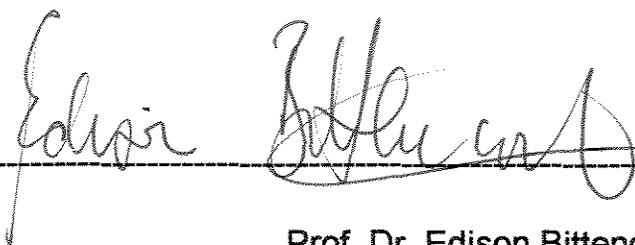
CM-00155153-1

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA  
BIBLIOTECA DA ÁREA DE ENGENHARIA - BAE - UNICAMP

V582a Verceze, Armando Valladas  
Avaliação de desempenho de filmes de PVC  
plastificado utilizados na fabricação de bolsas de sangue  
/ Armando Valladas Verceze.--Campinas, SP: [s.n.],  
1996.  
  
Orientador: Edison Bittencourt.  
Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de  
Campinas, Faculdade de Engenharia Química.  
  
1. Plaquetas (Sangue). 2. Sangue - Transfusão. 3.  
Polímeros de vinil. 4. Polímeros na medicina. I.  
Bittencourt, Edison. II. Universidade Estadual de  
Campinas. Faculdade de Engenharia Química. III. Título.

---

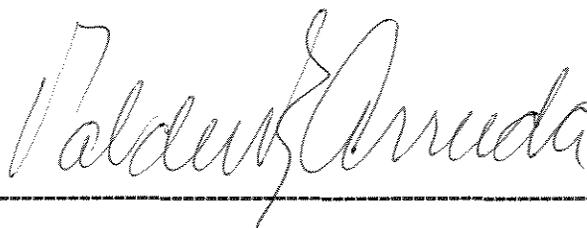
Dissertação de Mestrado defendida por Armando Valladas Verceze e  
aprovada em 15 de Fevereiro de 1996 pela banca examinadora constituída  
pelos doutores:



Prof. Dr. Edison Bittencourt



Profa. Dra. Lúcia Helena Inocentini Mei



Prof. Dr. Valder Roberval Arruda

---

**A minha esposa e filhas  
pela dedicação e carinho**

---

## **Agradecimentos**

---

Ao Prof. Dr. Edison Bittencourt, o meu agradecimento pela sua orientação e auxílio no desenvolvimento deste trabalho, que viabilizaram a fabricação de bolsas de sangue de qualidade com tecnologia nacional.

À Professora Dra. Lúcia H. Inocentini Mei, pelo muito entusiasmo transmitido, bem como o incentivo pelas pesquisas com produtos médicos.

À JP Indústria Farmacêutica S.A, na pessoa do Dr. Willian Maia pelo apoio à confecção dos filmes de PVC plastificado.

À Scandiflex S.A. na pessoa da Engenheira Vera Varela, pela identificação de plastificantes em bolsa, bem como pelo envio de método de análise de plastificantes por HPLC.

À Coplen S.A., na pessoa do Engenheiro Decarlle, pelas análises e imprescindível orientação, no início deste trabalho, para definição dos polímeros e plastificantes usados em bolsas de sangue.

À Universidade Federal de São Carlos (UFSCar) pelas análises de microscopia eletrônica de varredura.

---

Ao Dr. Ricardo Kubata pela confecção de gráficos e figuras deste trabalho.

Ao Instituto Nacional de Tecnologia pelas análises de absorção atômica dos extratos e filmes.

Ao Hemocentro da Unicamp, na pessoa da Dra. Maria Cecília Teori Hashimoto supervisora do Serviço de Hemoderivados.

Aos amigos Maria Alice, Karin, Juliane, Rodrigo e Rosinha pelo apoio e amizade a mim dedicados.

A todos aqueles que contribuíram de alguma maneira para a realização deste trabalho, meus sinceros agradecimentos.

---

## INDICE

---

	página
RESUMO.....	i
INTRODUÇÃO.....	1
REVISÃO DA LITERATURA.....	6
MATERIAL E MÉTODOS.....	40
RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	50
CONCLUSÃO.....	72
SUGESTÕES P/ TRABALHOS FUTUROS.....	74
APENDICES.....	75
BIBLIOGRAFIA.....	84

---

## **RESUMO**

Em Hemoterapia, tem-se utilizado bolsas múltiplas para a coleta e fracionamento de sangue e seus derivados.

A característica especial destas bolsas é quanto à variação do tempo de estocagem para os concentrados de plaquetas, que depende de propriedades como a permeabilidade ao oxigênio, considerado fator importante para o metabolismo das plaquetas.

Tomando como padrão o filme de PVC plastificado com DOP (di-2-etilhexilftalato), de espessura padrão 370 micra, com gravação usual por jateamento, foi estudado o filme denominado PL5, plastificado com o mesmo DOP, com espessura reduzida para 350 micra, com gravação especial, piramidal, regular e o filme de PVC plastificado com TOTM (tri-octil trimelitato) de espessura 370 micra, com gravação usual por jateamento.

As modificações causadas pelo tipo de gravação foram avaliadas pelo estudo da permeabilidade ao oxigênio, com filmes da mesma espessura aparente, utilizando diferentes gravações e diferentes plastificantes (DOP e TOTM).

Para caracterização da compatibilidade bio-toxicológica foram estudados todos os metais e as substâncias exigidas em portarias do Ministério da Saúde e norma ISO específica.

O estudo da gravação como fator de aumento da área para troca gasosa, foi efetuado por microscopia eletrônica de varredura.

---

Os filmes, devidamente caracterizados do ponto de vista físico e químico, foram então transformados em bolsas de sangue, com o mesmo tamanho, e ensaiados "in vitro" quanto ao pH do concentrado de plaquetas, principal fator para controle da qualidade e viabilidade destes elementos do sangue.

De acordo com as curvas de pH, sem alterar o tamanho das bolsas para favorecer as trocas gasosas, ficou evidente que ambos os filmes estudados demonstram-se satisfatório, embora o TOTM tenha sido mais eficiente quanto a conservação do pH durante a estocagem das plaquetas.

---

## SUMMARY

---

In hemoteraphy , multiple blood bags have been used to collect and fractionate blood and its derivatives.

The special feature of such bags is related to the storage-time length variation of the platelet concentrates, which depends upon properties such as permeability to oxygen, considered a factor of high importance for the metabolism oh platelets.

Having a PVC film, plasticized with DOP, as thick as 370 micra, made rugged by usual jet as a pattern, a film named PL5, plasticized with the same DOP which was thinned to 350 micra and was regularly, pyramid-like rugged, as well as a PVC film plasticized with TOTM, as thick as 370 micra, made rugged by usual jet were studied.

The changes caused by the kind of rugosity were evaluated by a study on the permeability to oxygen in films with the same thickness using different techniques to make them rugged and different plasticizers ( DOP and TOTM ).

In order to characterize the bio-toxicological compatibility, all the metals and substances required by regulations of the Ministry of Health and specific ISO norm were studied.

Rugosity-making techniques, as a factor of expansion of areas for gas exchange were studied through electronic microscopic scanning.

These films once characterized from the chemical as well as the physical points of view were made into bags of the same size and tested in “vitro”, regarding the platelet concentrate pH, which is the main factor for the quality control of these blood elements.

According to the pH chart curves, without changing the size of the bags as to make gas exchange easier, it was evident that both films studied proved to be satisfactory, although the plasticizer TOTM was more efficient regarding keeping of pH during the storage time of platelets.

---

## ABREVIACÕES

---

DOP ou DEHP - Di-Octil-ftalato ou Di ( 2-etilhexil) Ftalato

DSC - Calorimetria Diferencial de Varredura

DMA - Análise Dinamico Mecânica

ISO - International Standards Organization

FDA - Food & Drug Administration

OSE - Óleo de Soja Epoxidado

P0<sub>2</sub> - Pressão Parcial de oxigênio

CNTP - Condições Normais de Temperatura e Pressão

ATBC - Acetil -Tributil - Citrato

ITAL - Instituto de Tecnologia de Alimentos

ASTM - American Society for testing and Materials

PVC – Poli ( Cloreto de Vinila )

UV – Ultra Violeta

---

## ÍNDICE DE FIGURAS E TABELAS

---

Figura 1.1 Esquema geral de fracionamento hemoterápico	03
Figura 2.1 Esquema geral de obtenção de resina se PVC pelo processo de suspensão	18
Figura 2.2 Esquema geral de polimerização de PVC pelo processo de suspensão	20
Figura 2.3 Mecanismo de desidrocloração do PVC	21
Figura 2.4 Esquema de proteção térmica do PVC utilizando estearatos durante o processamento	23
Figura 2.5 Esquema de proteção à degradação do PVC utilizando compostos epoxidados	24
Tabela 2.1 Toxicidade aguda de várias substâncias	30
Figura 2.6 Permeação em estado permanente através de um filme	34
Tabela 3.1 Composição dos filmes de PVC plastificados em %	41
Figura 3.1 Esquema de extrusora e calandra utilizadas no processo de obtenção dos filmes	42
Tabela 3.2 Propriedades Físicas e Químicas da resina de PVC obtida pelo processo de polimerização em suspensão	43
Tabela 3.3 Propriedades Físicas e Químicas dos plastificantes utilizados	44
Tabela 3.4 Características especiais dos filmes de PVC	44
Tabela 4.1 Resultados da permeabilidade ( $TPO_2$ ) para os compostos esterilizados	53
Tabela 4.2. Resultados da permeabilidade ao oxigênio e espessuras dos filme	53
Figura 4.1. Fotografia de microscopia eletrônica de varredura	54
Figura 4.2 Esquema representativo das gravações dos filmes	57
Tabela 4.3. Diferença das espessuras dos filmes após subtraída a profundidade encontrada na microscopia eletrônica	58
Tabela 4.4. Resultados das análises químicas dos filmes de PVC	60
Tabela 4.5. Resultados químicos dos extratos aquosos dos filmes de PVC	62
Figura 4.2. Esquema de fracionamento com bolsa para plaquetas	63
Figura 4.4 Fatores que influenciam a estocagem de plaquetas e que alteram o pH dos concentrados	66
Figura 4.5 Perfil da variação do pH durante a estocagem de plaquetas - Filme padrão	67
Figura 4.6. Perfil da variação do pH durante a estocagem de plaquetas - Filme PL5	68
Figura 4.7. Perfil da variação do pH durante a estocagem de plaquetas - Filme PLTM	68
Figura 4.8 Perfil da variação do pH dos concentrados de plaquetas para os diferentes filmes utilizados.	70

---

## 1. INTRODUÇÃO:

---

Com a evolução da química dos polímeros, foram abertas enormes possibilidades da sua utilização na fabricação de produtos médico-hospitalares.

As pesquisas com o sangue têm evoluído muito nas últimas décadas, procurando diversificar os conhecimentos para sua conservação e de seus componentes [1],[2].

O sangue é composto de elementos figurados, tais como: hemácias ou glóbulos vermelhos, leucócitos ou glóbulos brancos, trombócitos ou plaquetas e ainda por uma parte líquida ou plasma, que contém proteínas, sais minerais, hormônios e vários componentes de interesse para hemoterapia.

Em hemoterapia o sangue é coletado em:

1. Sistema de bolsa simples para transfusão de sangue total;
2. Sistema de bolsa dupla para transfusão de glóbulos e plasma separadamente;
3. Sistema de bolsa tripla ou quádrupla que propicia uma seletividade podendo atender separadamente, com uma doação, três a quatro pacientes receptores diferentes;

Tem se estudado soluções Anticoagulantes / conservantes, plastificantes ou materiais [2],[21],[34],[49] que melhor conservem o sangue, mantendo sua fisiologia muito próxima da encontrada nos vasos sangüíneos.

Dentre os diferentes polímeros utilizados, tem destaque especial o poli(cloreto de vinila) - PVC plastificado [49].

---

Problemas como migração de plastificantes, toxicidade, rendimento "in vitro" e "in vivo" e os efeitos secundários, possíveis de acontecer com o uso das frações do sangue, têm sido preocupação constante no mundo científico [50],[51].

Na figura 1.1 abaixo demonstramos os vários passos do processo de fracionamento do sangue utilizado em Hemoterapia [16].

Os diferentes plastificantes, necessariamente empregados para a flexibilização do PVC, muitas vezes esbarram em características físicas, químicas ou toxicológicas que inviabilizam a sua utilização em produtos para hemoterapia [50].

Da mesma forma, a permeabilidade a gases como Oxigênio [12],[51], gás carbônico e vapor d'água apresentada pelo PVC [1],[2] constitui uma preocupação na sua utilização para a fabricação de bolsas de sangue, pela sua importância e influência na definição do tempo limite de estocagem do sangue e seus componentes, de modo a garantir a segurança da sua utilização.

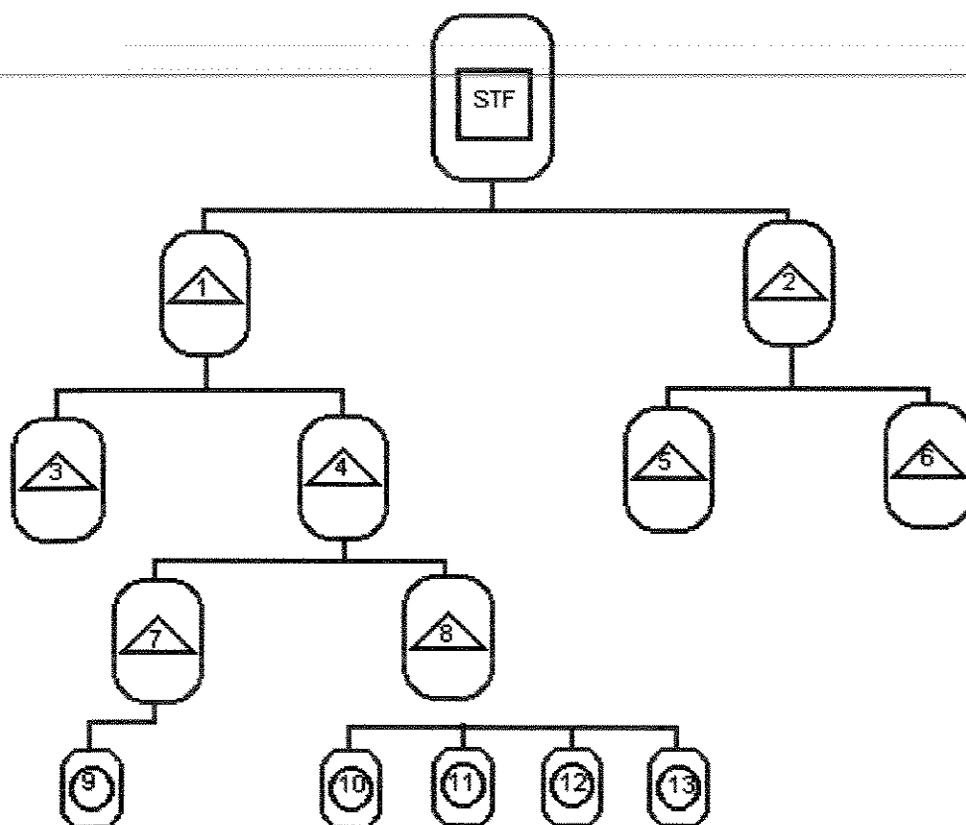


Figura 1.1 Esquema Geral de Fracionamento Hemoterápico

LEGENDA 1

□ SANGUE TOTAL

△ COMPONENTES

○ DERIVADOS

LEGENDA 2

STF Sangue Total Fresco

1- Plasma Rico em Plaquetas

2- Concentrado Globular

3- Concentrado de plaquetas

4- Plasma Fresco

5- Concentrado de Hemácias

6- Concentrado de Leucócitos

7- Criocepsitado

8- Plasma Preservado

9- Fator VIII concentrado

10- Complexo Protrombinico

11- Anti - trombina III

12- Gamaglobulina

13- Albumina

---

Especial enfoque é dado ao alto consumo de oxigênio pelas plaquetas durante a estocagem, fenômeno que é altamente influenciado pelo tipo de material da bolsa [11].

As plaquetas são organelas anucleadas de 2 a 4 micra em forma de pequenos discos que circulam livremente na corrente sangüínea com uma vida média de 7 a 12 dias.

Quando ocorre uma lesão vascular, as plaquetas formam agregados e liberam substâncias ativas que contribuem para a formação do coágulo, bloqueando a saída de sangue dos vasos.

No Brasil, apesar de existir vasta literatura sobre estudos das diversas aplicações de polímeros em produtos médico-hospitalares, muito pouco tem sido estudado a respeito da sua influência na conservação do sangue e seus derivados.

Aproveitando estudos preliminares realizados no Departamento de Tecnologia de Polímeros da Faculdade de Engenharia Química da UNICAMP [1], nosso objetivo foi estudar e desenvolver filmes de PVC que possam ser utilizados com segurança na fabricação de bolsas que viabilizem a estocagem de plaquetas por um tempo maior, facilitando consideravelmente os trabalhos de rotina dos Bancos de Sangue e Hemocentros do país.

As bolsas fabricadas normalmente no Brasil sustentam a viabilidade das plaquetas por 3 dias. No entanto, tem sido comercializadas bolsas para estocagem de plaquetas por até 5 dias, sem nenhuma investigação científica correlacionando a viabilidade com o tipo de material, plastificante ou com alterações de parâmetros físicos da bolsa.

---

Podemos entender duas” correntes “ de opiniões que definem as influências dos filmes de PVC no aspecto em questão [2]: uma que propõe a alteração do plastificante e a outra que altera os parâmetros físicos do filme e da bolsa, mantendo o plastificante comumente utilizado.

Com base nestas informações, estudamos filmes e confeccionamos bolsas que foram utilizadas em testes de aplicação “in vitro” na unidade de produção de hemoderivados do Hemocentro da UNICAMP, na tentativa de dar um caráter mais científico ao que vem sendo feito, além de auxiliar a normalização do emprego de materiais para este fim.

---

## REVISÃO DA LITERATURA

---

### 2.1. POLÍMEROS:

#### 2.1.1. Introdução:

No início do século XX, um fato marcou profundamente a história das civilizações. Ficou provado que alguns materiais, produzidos pela química incipiente do final do século, que eram considerados colóides, consistiam na verdade de moléculas gigantescas com mais de 10.000 átomos de carbono.

Esses produtos apresentavam repetições de pequenas unidades estruturais ao longo de sua cadeia principal, e assim, foram denominados de polímeros (do grego "muitas partes").

Moléculas que não apresentavam unidades estruturais regularmente repetidas, foram chamadas de macromoléculas [9].

Os trabalhos de Staudinger, H, prêmio Nobel de Química em 1953, consolidaram definitivamente o desenvolvimento de materiais poliméricos e sua participação em substituição a materiais clássicos como metal, vidro, madeira e cerâmica.

No período de 1925 a 1950, surgiu um grande número de materiais plásticos ou poliméricos [1], mas só recentemente é que se conheceu o sofisticado relacionamento das cadeias destes materiais e a introdução de novas técnicas de polimerização [4], que permitiram a obtenção dos materiais em escala industrial [9].

O desenvolvimento de novos materiais e de novas técnicas de fabricação tem contribuído para a redução dos custos de fabricação e o aperfeiçoamento cada

---

vez maior[1], tornando a indústria de polímeros uma alternativa para o homem do futuro, que começa a perceber a escassez de recursos naturais.

Dos muitos polímeros, o PVC plastificado ou não, tem fundamental importância na vida moderna [9], participando em todos os segmentos da sociedade, com grande importância na área médico hospitalar.

São produzidos tubos, catéteres, bolsas para soro, bolsas para coleta de sangue, sondas nasais ou gástricas.

O PVC teve sua introdução na participação industrial em 1912, mas somente em 1927 começou a fabricação do PVC plastificado, flexível e facilmente moldável por extrusão, injeção e calandragem.

### 2.1.2. FORÇAS MOLECULARES E LIGAÇÕES QUÍMICAS NOS POLÍMEROS:

De particular interesse, no caso de polímeros, é a natureza das interações entre os átomos que contribuem não só para manter um átomo ligado a outro na molécula, mas também para manter as cadeias[5].

As primeiras, denominadas ligações primárias são fortes, podendo ser iônicas, covalentes ou coordenadas. Nos polímeros, as ligações entre os átomos em uma cadeia são covalentes, formadas quando um ou mais pares de elétrons são compartilhados entre dois átomos, resultando em camadas eletrônicas estáveis.

Quando um par eletrônico não é igualmente compartilhado, haverá uma distribuição desigual de cargas na molécula ou entre os átomos dando origem a uma

---

interação do tipo polar e sua intensidade e direção, vem determinada pela natureza dos átomos que formam a ligação[5].

Este tipo de ligação é importante quando se considera a estabilidade térmica e a reatividade química dos polímeros.

As ligações secundárias, contribuem para certas características dos polímeros como: solubilidade, viscosidade, tensão superficial, ponto de fusão ou amolecimento, rigidez, cristalinidade, dentre outras.

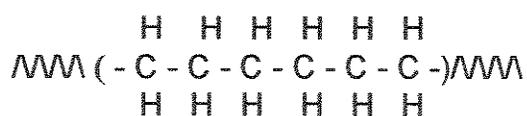
Estas ligações secundárias, conhecidas como forças intermoleculares e forças de Van der Waals, podem ser polares, indução, dispersão e pontes de hidrogênio e vão caracterizar cada tipo de polímero, dependendo de sua relação carbono com outros átomos.

### 2.1.3. TIPOS DE CADEIA POLIMÉRICA:

O aspecto central da química dos polímeros, é a cadeia de átomos ligados por covalência, quando visto pela ótica molecular.

O carbono é o átomo que mais contribui para a formação da cadeia principal e pode formar ligações covalentes fortes com o hidrogênio, oxigênio, cloro, enxofre, nitrogênio ou com outros átomos de carbono [19].

O modelo mais simples de uma cadeia polimérica é o polietileno:



---

Esta cadeia se forma através de reação química de uma unidade repetitiva (o etileno) também conhecido como monômero, originando uma cadeia macromolecular ou polímero.

Uma reação de polimerização[20], só ocorrerá, se os monômeros envolvidos apresentarem no mínimo dois pontos reativos, ou seja, funcionalidade ( $f$ ) igual a 2, dando origem a um polímero de cadeia linear. Quando  $f$  for maior que 2 o polímero obtido será ramificado ou reticulado. Além da funcionalidade ser um parâmetro determinante para a estrutura molecular do polímero resultante, o processo pelo qual ele é obtido também deve ser considerado pois no caso do polietileno de baixa densidade, onde o monômero etileno possui funcionalidade  $f=2$ , o polímero apresenta ramificações, causadas pela elevada pressão e pela dificuldade de controle do mecanismo de polimerização

Os exemplos mais simples de polímeros lineares são o poliestireno, polimetil metacrilato, poli(cloreto de vinila) ou PVC polipropileno e polietileno de alta densidade.

Considera-se polímero ramificado aquele em cuja cadeia se encontram grupos laterais ligados, com "mais de 4 átomos" dispostos linearmente

A importância destas ramificações se traduzem em modificações das propriedades do polímero como diminuição da cristalinidade.

Polímeros reticulados ou ligações cruzadas são aqueles onde as moléculas lineares do polímero estão ligados entre si covalentemente ou por outra interação secundária forte como pontes de hidrogênio, em partes que não são os seus extremos, e podem ocorrer já durante o processo de polimerização. Estas

---

ligações entre cadeias podem variar em número e em comprimento, dependendo do agente de ligações usado, do método de reticulação e das condições específicas empregadas [19],[20].

Se o número de ligações for suficientemente alta, obtém-se polímeros altamente insolúvel e infusíveis (termofixo ou termorígido). Exemplo de polímeros reticulados: fenol-formaldeído, poliésteres insaturados, resinas epóxi, melamina-formaldeído, uréia-formaldeído.

#### 2.1.4. CLASSIFICAÇÃO DOS POLÍMEROS:

Os polímeros podem ser classificados quanto às características tecnológicas [19],[31],[48], em:

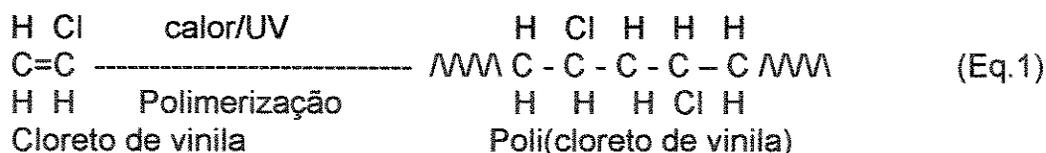
2.1.4.1- termoplásticos: as moléculas estão unidas entre si por ligações secundárias [31] fracas do tipo Van der Waals. Estes polímeros quando submetidos a ação do calor e pressão sofrem um escoamento entre as cadeias e o polímero amolece. Quando resfriado volta ao estado sólido, podendo, portanto serem reprocessados várias vezes, sem grandes perdas de propriedades, estando sua reciclagem limitada apenas ao grau de degradação que sofrerá ao longo de seu reprocessamento[25]. Nesta classe se incluem a maioria dos polímeros lineares, sendo o PVC plastificado um dos exemplos que se encaixam nesta categoria de polímeros termoplástico.

2.1.4.2- termofixo ou termorígido: as cadeias estão unidas por ligações primárias, que as tornam insolúveis, e sob calor e pressão, não amolecem, não permitindo portanto reciclagem. Os termofixos formam ligações cruzadas permanentes entre as cadeias lineares[31], criando uma estrutura tridimensional, que

impedirá qualquer escoamento das cadeias. O calor e pressão adicionais somente irão causar o rompimento das cadeias, que resultará em séria degradação do material, com prejuízo de suas propriedades.

Quanto ao número de monômeros:

2.1.4.3- homopolímeros: são os polímeros formados a partir da polimerização de um único monômero[31], que reagem uns com os outros, dando origem a tipos de unidades repetitivas, dispostas, repetida e uniformemente ao longo da cadeia.



2.1.4.4- copolímeros: são os polímeros formados a partir de duas ou mais unidades monoméricas repetitivas diferentes, as quais reagem entre si para formar a cadeia polimérica[31].

Pode ocorrer formação de copolímeros do tipo: alternado, ao acaso, em blocos e de enxerto ou grafitizado.

Portanto, as propriedades destes polímeros sintetizados por copolimerização, variam significativamente em função das proporções e da ordem dos monômeros utilizados.

2.1.4.5- quanto a cristalinidade: a cristalinidade pode ser conceituada como um arranjo ordenado e uma repetição regular de estruturas atômicas ou moleculares no espaço [31]; é revelada em geral pela difração de raio X ou de elétrons. O grau de cristalinidade do polímero depende da estrutura da cadeia



---

que influi decisivamente nas propriedades do polímero [31] tais como veremos na temperatura de transição vítrea ( $T_g$ ). As regiões não cristalinas do polímero conhecidas como regiões amorfas, contribuem para a sua elasticidade, maciez e flexibilidade. O PVC é um dos principais exemplos de polímeros amorfos mas não é flexível se puro podendo variar de flexíveis a rígidos dependendo de aditivação, daí sua versatilidade no uso de produtos, principalmente de interesse médico-hospitalar.

#### 2.1.5. TEMPERATURA DE TRANSIÇÃO VÍTREA - $T_g$

As regiões não cristalinas do polímero conhecidas como amorfas, contribuem para a elasticidade, a maciez e a flexibilidade [31]. Portanto um balanço adequado dessas características permitem uma larga faixa de aplicações práticas dos produtos poliméricos.

Esta característica esta intimamente ligada as diferentes propriedades térmicas dos polímeros, e são observadas quando a energia térmica, isto é o calor, é fornecido ou removido do material.

As modificações observadas nos materiais quando sujeitos a variações de temperatura são de grande importância e incluem a temperatura de transição vítrea, como uma das propriedades térmicas mais importantes na ciência e tecnologia dos polímeros.

A transição vítrea está associada à região amorfa dos polímeros. Esta transição é de segunda ordem e representa a temperatura em que a mobilidade das cadeias moleculares, devido à rotação de grupos laterais em torno de ligações primárias, se torna restrita pela coesão intermolecular [2]. Portanto abaixo desta

---

temperatura desaparece a mobilidade das cadeias poliméricas, e o material se apresenta mais rígido, mais quebradiço, semelhante ao vidro, perdendo a elasticidade.

Oliveira[1] demonstrou os diferentes valores para o  $T_g$ , com a variação do plastificante, que em alguns casos seu conhecimento é fundamental para a conservação de hemoderivados, onde a temperatura de armazenamento é muito abaixo de zero graus.

Quando a massa viscosa e quente de um polímero fundido é deixado esfriar sem interferências de forças externas, há primeiro a formação de cristalitos em maior ou menor grau, dependendo da estrutura do polímero.

Invertendo o processo, partindo de uma massa polimérica congelada, e elevando-se a temperatura progressivamente, passa-se primeiro por uma transição de segunda ordem, chamada de temperatura de transição vítrea, a partir do qual as regiões amorfas adquirem progressivamente a sua mobilidade. Prosseguindo com o aquecimento, passa-se por uma transição de primeira ordem chamada de  fusão cristalina, a temperatura  $T_f$  (temperatura de fusão cristalina).

Acima desta temperatura o polímero estará no estado "líquido" viscoso.

Para o PVC é possível visualizar adequadamente a temperatura de transição vítrea através de metodologias adequadas como DSC, DMA, que ocorre a 87 °C [9], porém a temperatura de fusão cristalina é mais difícil de ser observada pois a degradação do PVC ocorre antes de se registrar seu  $T_f$ .

As propriedades físicas e a finalidade do polímero dependem em grande parte, do tipo e do grau de cristalização. Quanto maior o grau de cristalização, maior

---

a orientação e portanto o material será mais duro, mas também mais frágil e possuirá maior tensão interna.

## 2.2. POLI(CLORETO DE VINILA) - PVC

### 2.2.1. Introdução:

Após uma breve visão geral sobre polímeros, devemos conhecer o estado da arte sobre a resina de PVC e o PVC plastificado.

A revisão histórica de Oliveira[1] e Salman[3] mostram o passado e o presente deste polímero, que sem dúvida nenhuma apresenta uma gama enorme de esperanças para o futuro.

A resina de PVC é uma substância de elevado peso molecular na forma de um pó branco, composta de um homopolímero originário da reação radicalar do monômero cloreto de vinila, pelo processo de polimerização em cadeia.

Produtos de PVC sem a adição de plastificantes são rígidos. O nível de flexibilidade conferido a eles é determinado justamente pela quantidade de plastificantes adicionados aos compostos de PVC.

As principais funções de um plastificante são modificar as propriedades do produto final e de processamento.

Os plastificantes podem aumentar a resistência ao impacto, diminuir a rigidez ou a dureza superficial, e facilitar o fluxo de material nos equipamentos de processo.

---

## 2.2.2. TECNOLOGIA DO PVC.

2.2.2.1. Polimerização: Dentro das tecnologias modernas de obtenção de polímeros temos: polimerização em solução, polimerização em massa, polimerização em suspensão e polimerização em emulsão.

Particularmente interessante para o nosso trabalho são os polímeros obtidos pelo processo de polimerização em suspensão, especialmente o homopolímero de PVC conforme figura 2.1. Titow[4].

A escolha desta resina para o uso em produtos médico-hospitalar se baseia no baixo índice de contaminação decorrente do processo de obtenção, dos valores do peso molecular e na facilidade de plastificação.

A polimerização em suspensão se resume na dispersão de gotículas do monômero em água através de vigorosa agitação em um reator de pressão, adição de estabilizantes da suspensão e iniciadores solúveis no monômero. A temperatura de reação varia de 80 a 110 °C, e a pressão do processo é de 1,5 Mpa. O controle da reação é exercido pela quantidade de monômero que reagiu, e quando 80-90% do monômero é convertido, o excesso deste é expulso do reator. O polímero resultante é lavado e seco por centrifugação ou ar quente. É necessário um rigoroso controle neste ponto para evitar a presença do residual de monômero vinílico, que deve estar abaixo de 1 ppm.

Nesse sistema o calor de polimerização é facilmente controlado e a suspensão ou polímero granular pode ser utilizado diretamente[20].

As resinas de PVC obtidas pelo processo de suspensão são empregadas em formulações de PVC rígido e plastificado.

---

Resinas de baixo peso molecular, valor  $K \approx 58$ , são ideais para fabricação de compostos de PVC rígido. Já, resinas de alto peso molecular, valor  $K \approx 67/74$ , são especialmente utilizados para a fabricação de PVC flexível (plastificado)[4].

O peso molecular médio do PVC é usualmente designado pela viscosidade da solução [4], onde este valor encontrado é tratado como o número da viscosidade ou valor K. Este número de viscosidade é dado pela expressão:

$$(\eta - \eta_0) / \eta_0 c \text{ para } (t - t_0) / t_0 c \quad (\text{Eq.2})$$

$\eta$  = viscosidade da solução

$\eta_0$  = viscosidade do solvente

$t$  = tempo de efluxo da solução

$t_0$  = tempo de efluxo do solvente

$c$  = concentração ( g/l gramas do polímero por litro da solução)

As medidas da viscosidade de uma solução polimérica são feitas por comparação entre o tempo de efluxo ( $t$ ), necessário para que uma solução com volume especificado escoe através de um tubo capilar e o correspondente tempo de efluxo ( $t_0$ ) do solvente. A partir de  $t$ ,  $t_0$  e da concentração do soluto são obtidas várias medidas de viscosidade. O conceito e popularização do uso do valor  $k$ [4], ocorreu com H. Fikentscher como um índice do peso molecular da celulose. Para o PVC o valor  $K$  é o principal parâmetro para designar o peso molecular, independente do tipo de polimerização.

A determinação da viscosidade de soluções diluídas do polímero é feita em viscosímetros capilares de Ostwald-Fenske ou Ubbelohde (ISO174 e ISO 1628).



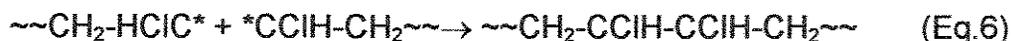
### -Propagação



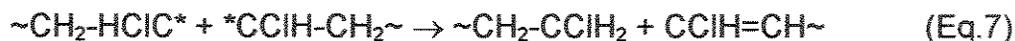
A etapa de propagação ocorre pelas adições sucessivas de monômeros na cadeia em formação. Como o átomo de cloro encontra-se ligado alternadamente aos átomos de carbono, o crescimento do polímero será quase que exclusivamente pela formação cabeça-cauda, prosseguindo até que se necessite interromper a reação, controlando-se o peso molecular. A esta etapa denomina-se terminação e pode ocorrer de duas maneiras, por combinação ou desproporcionamento.

### -Terminação

#### Combinação



#### Desproporcionamento



A terminação pode ocorrer de duas maneiras por combinação onde dois macrorradicais reagem para formar uma ligação covalente com elétrons emparelhados. Na terminação por desproporcionamento ocorre a transferência de hidrogênio entre as moléculas, formando uma macromolécula com um grupo saturado e outra com um insaturado.

O tempo de reação dura em torno de 12 a 24 horas, requer um rigoroso controle da velocidade de agitação que influi no tamanho das partículas (granulometria).

---

A figura 2.2. resume os passos de obtenção da resina de PVC pelo processo de polimerização em suspensão.

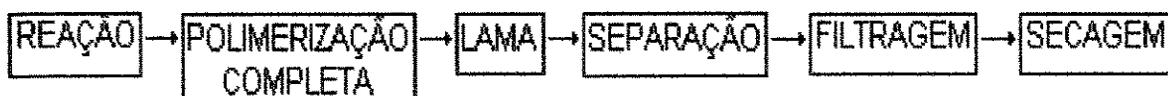


Figura 2.2 Esquema geral de polimerização por suspensão

Durante esta etapa são necessários vários controles da qualidade, para garantir a resina desejada.

Após a obtenção da resina, testes tais como: determinação do valor "K", massa volumétrica aparente, composição granulométrica, materiais voláteis, estabilidade térmica, número de pintas (impurezas) e dry point, são fundamentais para caracterizá-la.

## 2.2.3 ESTABILIDADE DO PVC

### 2.2.3.1 ESTABILIZANTES

A resina de PVC pura, na forma de um pó branco e seco, não é processada, ou seja, degrada-se com o processamento em Injetoras, extrusoras, sopradoras, pois quando é submetida a 150 - 190 °C, esta perde a tonalidade branca, ficando amarelada, caramelizada até a queima completa.

Isto se dá porque o cloro rompe a ligação com o Carbono e por afinidade com o Hidrogênio, liga-se a este formando um gás ácido (ácido clorídrico), num

---

processo onde vão se formando duplas ligações na cadeia responsáveis pelo amarelamento e degradação do polímero[22]. A equação abaixo mostra o mecanismo de desidrocloração do PVC.

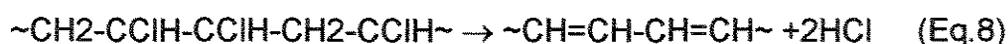


Figura 2.3 Mecanismo da desidrocloração do PVC

Portanto, é necessário juntar-se a resina de PVC pura, substâncias ou misturas de substâncias capazes de "estabilizá-la" ao processamento, protegendo o rompimento das ligações carbono-cloro, onde este cloro em carbono terciário pode ser facilmente deslocado pelo aumento de temperatura.

Titow [4], mostrou com modelos de compostos de PVC de cadeias sem defeitos, que estas não são sensíveis ao calor. Portanto são os sítios estruturais irregulares do PVC, formados durante a sua síntese, por reações secundárias indesejáveis; terminação de cadeias com formação de insaturações nas extremidades ou que se formaram durante o processamento do polímero que podem atuar como iniciadoras do processo de degradação.

No mecanismo via radical livre proposto por Shapiro(1976), a formação do ácido clorídrico ocorre através de um estado de transição cíclico, onde o átomo de cloro ao ser liberado arrasta o hidrogênio vizinho, provocando a formação de uma dupla ligação[22].

A perda da estabilidade térmica da resina de PVC pura, se inicia à aproximadamente 100 °C.

---

A degradação será maior, quanto mais impurezas estiverem presentes, resultantes desde o processo de polimerização, como resíduos de catalisadores.

Partindo desta informação, é de se esperar que resinas obtidas pela polimerização em massa, sejam mais estáveis que a obtida por suspensão, que por sua vez será mais estável que a obtida por emulsão, o que na prática é o que se encontra.

Todos estes mecanismos de degradação e estabilização têm sido exaustivamente estudados durante os últimos anos.

Em se tratando de produtos médico-hospitalares, tem particular importância a escolha dos estabilizantes

Muitos Estabilizantes atuando isoladamente ou combinados, têm cumprido adequadamente as funções de preservar a resina de PVC da degradação térmica, durante os processos de esterilização a vapor.

A utilização de estabilizantes térmicos, esbarra no caso de produtos médico-hospitalares, nas questões Toxicológicas[40],[41].

Os sistemas a base de Cálcio ( $\text{Ca}^{++}$ ) e Zinco ( $\text{Zn}^{++}$ ) são os aceitos, mesmo assim dentro de limites técnicos, encontrados na literatura médica, portarias e normas nacionais e internacionais.

Em nossos estudos utilizamos os estearatos de cálcio e de Zinco, que apresentam um efeito sinérgico, cumprindo adequadamente a proteção à resina[17]. Esta proteção se traduz em um complexo sistema de reações onde com a desidrocloração formar-se-ão duplas ligações, pontos frágeis para a degradação do polímero.

O carboxilato de zinco é capaz de substituir os átomos de cloro instáveis, devido as propriedades de complexação dos íons zinco. O carboxilato de cálcio reage preferencialmente com o ácido clorídrico.

O cloreto de zinco formado é transformado em carboxilato de zinco e pode substituir os átomos de cloro instáveis.

A seqüência de reações a seguir demonstra os passos do processo de proteção térmica à degradação da resina:

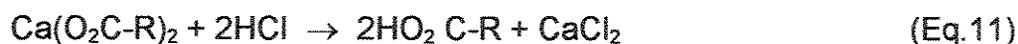
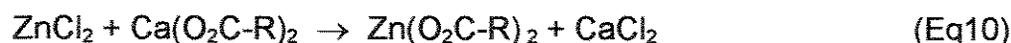
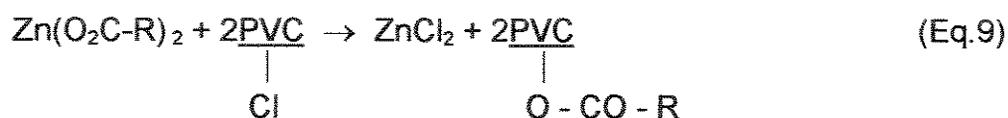


Figura 2.4 Esquema de proteção térmica do PVC utilizando estearatos, durante o processamento térmico.

A estabilização ou proteção da resina de PVC, não requer apenas compostos organo-metálicos.

Para estabilizar uma resina de PVC, na maioria das aplicações, utiliza-se um sistema. Este sistema é composto de:

- Complexo metálico de Cálcio e Zinco;
- Óleo de soja Epoxidado;
- Fosfitos Orgânicos e
- Plastificantes.

Nenhum corante, alvejante ou absorvedor de UV são permitidos em produtos para coleta e transfusão de sangue.

Os óleos epoxidados são comumente utilizados como estabilizantes ou melhor como plastificantes secundários já que sozinho não consegue a plastificação do PVC. São empregados pela grande estabilidade frente a luz, e por atuarem sinergicamente com estabilizantes a base de Ba, Cd e Zn na estabilização térmica da PVC. Estudos realizados por Anderson[23], mostraram que os compostos epoxidados são capazes de se ligarem ao ácido clorídrico, formado durante o processamento Hoang[24], mostrou nesta mesma linha que os epóxies são capazes de substituir átomos de cloro lábil no PVC sobre influência catalítica de íons de cádmio ou zinco, conforme mostrado abaixo:

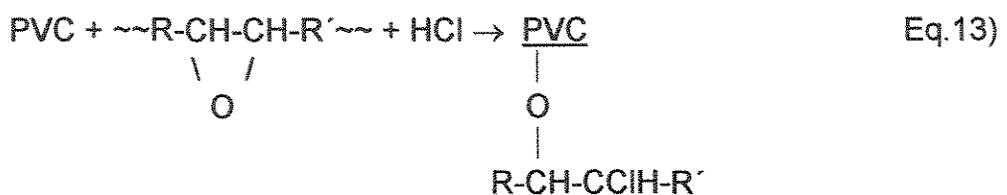
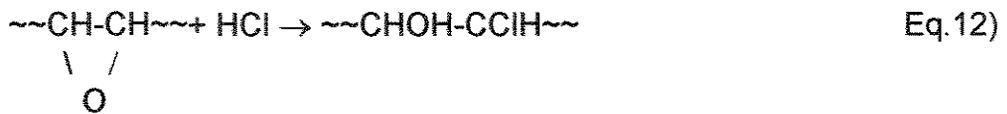


Figura 2.5 Esquema de proteção a degradação do PVC utilizando compostos epoxidados.

#### 2.2.4 PLASTIFICAÇÃO

A tecnologia dos plastificantes propiciou enorme desenvolvimento do uso dos materiais plásticos. Este desenvolvimento teve raízes bem antigas e progrediu

---

acompanhando a comercialização das resinas plastificáveis.

---

Em 1846, desenvolveu-se o Nitrato de Celulose[25], o que permitiu o desenvolvimento de uma tecnologia para a produção de resinas que fossem possíveis plastificar.

Essa resina foi plastificada pela primeira vez por Alexander Parker, que produziu a "Parkesine", precursora da "Celluloid". Para plastificar o Nitrato de Celulose, Parker tentou utilizar Óleos, Borrachas, Parafinas, Estearinas e Alcatrão[25].

A partir de experiências pessoais, por vezes desastrosas, Parker estabeleceu um princípio para que uma substância possa ser utilizada com sucesso na plastificação de resinas: "Um plastificante é um bom "solvente" de alto ponto de ebulição... porém não deve ser volátil a ponto de se desprender e causar alterações dimensionais".

Em 1870, John Wesley Hyatt[25], sacramentou o uso de Cânfora para o Nitrato de Celulose. Este foi o marco para futuros parâmetros de plastificantes, tão bem sucedida fora a composição polimérica chamada de "Celluloid".

Em 1910, a "Celluloid Company", patenteou o uso do Trifenil Fosfato, que pela sua baixa inflamabilidade em muito superava a Cânfora, mantendo a plastificação do Acetato de Celulose, sem os riscos do polímero de Nitrato de Celulose plastificado com Cânfora.

Em 1929, Kyrides requereu a patente para o Ftalato de di-2-etilhexila (DOP)[5],[25]. Desde então este plastificante se tornou o de maior volume comercial até nossos dias, sendo mundialmente aceito em todos os seguimentos industriais. No

---

uso médico-hospitalar é bem aceito estando presente na maioria dos artigos, acessórios, bolsas de soro, urina ou sangue. Para produtos invasivos, de coleta ou armazenamento de sangue ou tecidos humanos, o FDA, as farmacopéias Americana, Européia e Italiana tem imposto limites máximos de DOP tanto na formulação, quanto na quantidade exudada durante o tempo de validade dos produtos médicos,

Durante a década de 20, os polímeros termoplásticos sintéticos entraram em produção industrial. O Acetato de Polivinila em 1925 e o Acetato de Celulose em 1927. Em 1931 foi lançado o Cloreto de Polivinila.

Parecia ser a resina menos promissora de todas as resinas sintéticas: não era solúvel em solventes comuns, não podia ser moldada sem decomposição térmica e quando aquecido, desprendia vapores sufocantes de ácido clorídrico. Ficava negra após alguns dias de exposição ao Sol, porém, esta resina apresentava uma resistência jamais observada até então.

Quando Waldo Semon[25], mostrou que esta resina se dissolvia em solventes como Ftalato de Di-Butila e no resfriamento formava uma composição semelhante à Borracha, pode prever em 1933, o grande sucesso que esta resina faria, conforme descrito em seu pedido de patente.

Em nossos dias, a demanda intensa de plastificantes de baixo custo, forçou a descontinuação de muitos plastificantes então desenvolvidos. O padrão de custo/desempenho passou a ser o DOP, pelas suas características, principalmente a compatibilidade com "Extenders", chamados de plastificantes secundários.

Os plastificantes secundários são geralmente materiais não compatíveis com uma resina em si, mas que se tornam compatíveis através do plastificante

---

primário. São usados para reduzir o custo e melhorar propriedades como flexibilidade em baixas temperaturas, o mais comum é o óleo de soja epoxidado.

#### 2.2.4.1 TEORIA GERAL DA PLASTIFICAÇÃO

O estudo da teoria da plastificação, divide em duas grandes teorias, a teoria da lubrificação e a teoria do gel, capazes de explicar como resinas rígidas, podem ser flexibilizadas[4]. Uma terceira teoria inicialmente desenvolvida para explicar o escoamento de fluidos, foi adaptada para a plastificação, a teoria do volume livre.

Kirkipatrik e colaboradores[5], desenvolveram a teoria da lubrificação, que explica a resistência de um polímero à deformação, considerando o plastificante como um lubrificante à fricção intermolecular. O lubrificante/plastificante, age como um lubrificante para facilitar o movimento das macromoléculas umas sobre as outras, facilitando a deformação devido à redução do atrito intermolecular[27],[28].

Doolittle[26], propõe que a rigidez e a resistência a flexão, por parte desses polímeros é causada por um gel ou estrutura interna tridimensional em forma de favo de mel.

As dimensões espaciais da célula em uma resina quebradiça, são pequenas porque seus centros de atração estão muito próximos e a deformação não pode ser acomodada por movimentos internos na massa bloqueada por células. Assim, o limite de elasticidade é baixo. Inversamente, em um polímero termoplástico

---

ou termoestável, com os pontos de ligação entre as macromoléculas amplamente separados, é flexível sem plastificação.

O PVC apresenta muitos pontos de interação dipolar ao longo das cadeias. A introdução de um plastificante separa as macromoléculas, provocando um afastamento que quebra os pontos de interação responsáveis pela atração intermolecular, produzindo um efeito muito semelhante ao que existe em um polímero com menos pontos de ligação.

Uma outra, a teoria do volume livre, desenvolvida para explicar o escoamento de fluidos, foi apresentada para a plastificação.

Baseia-se em fundamentos matemáticos e termodinâmicos, como apresentado por Titow (1948), onde o aparecimento ou adição de pequenas moléculas, proporciona o aumento do volume livre entre e ao redor das macromoléculas, possibilitando seu movimento e favorecendo deste modo a plastificação do Polímero[1].

Assim, a proporção do total de centros de força mascarados dessa maneira depende de fatores como concentração, temperatura e pressão.

Primariamente, um plastificante afeta as regiões amorfas de uma cadeia polimérica, entre os pontos de ocorrência de cristais ou onde há imperfeições do cristal em resinas parcialmente cristalinas. A teoria do volume livre oferece uma perspectiva matemática para a plastificação.

---

### 2.2.4.3 TIPOS DE PLASTIFICANTES

---

Existem basicamente duas classes de plastificantes, isto é, os primários altamente compatíveis, capazes de exercer a plastificação do PVC quando sozinhos. Os plastificantes secundários são menos eficientes e só atuam em conjunto com um plastificante primário.

Dentre os primários temos :

**Monoméricos:** compreendem ésteres ou plastificantes de peso molecular entre 300 a 500. São os Ftalatos, Citratos, Adipatos, Trimelitados.

Geralmente a diferença de propriedades físicas de um Vinil plastificado é função do tipo de álcool utilizado na reação com anidrido Ftálico, pois quanto menores forem os pesos moleculares dos álcoois utilizados mais voláteis serão os plastificantes, com menor ponto de fulgor e conseqüentemente mais instáveis serão os polímeros .

Por outro lado, quanto maior o peso molecular do plastificante, maior será a dureza do polímero que o contém e portanto, maior será a temperatura de processamento.

**Poliméricos:** são substâncias de alto peso molecular, obtidos a partir da policondensação, entre um ácido di-Carboxílico (adípico, azeláico) e um di-álcool (Propileno Glicol ou Butilenoglicol).

Possuem peso molecular na faixa de 3000 a 8000. Até o presente momento sua utilização em produtos médico-hospitalares tem sido muito tímida, em experimentos clínicos.

Secundários: são de uso limitado, devido a sua baixa compatibilidade com resinas de PVC. Aparecem em conjunto com o DOP, onde apresentam a vantagem de menor toxicidade e menor custo, sendo o Óleo de Soja Epoxidado, desodorizado o mais utilizado.

#### 2.2.4.4 TOXICIDADE E ECOLOGIA

A toxicidade de uma substância é medida por seu efeito em organismos vivos. Não é possível simplesmente determinar se os plastificantes ou qualquer outra substância são tóxicas devido isto ser determinado pelo grau da dosagem.

O principio básico da toxicologia diz: "Todos as substâncias são tóxicas; não há nada que não seja tóxico. A dose certa diferencia um veneno de um remédio" (Paracelsus 1493-1541).

O grau de toxidez é medido pela dose letal para 50% das cobaias (ratos) utilizadas nos testes com referência ao peso do corpo (LD50%).

Tabela 2.1 Toxicidade aguda de várias substâncias

Categoria*	Exemplos de Substâncias Tóxicas	Dose Letal em mg/kg (para aplicação oral)
<b>Muito tóxica</b> (Menos que 25 mg/kg peso corporal)	Toxina Botulínica Acido Hidrocianídrico Arsênio (Oxide de Arsênio)	0.00000003 0.7-1.0 1.4-4.3
<b>Toxico</b> (25-200 mg/kg peso corporal)	Nitrito de Sódio Barbitúricos	57-86 47-143
<b>Prejudicial</b> (200-2000 mg/kg peso corporal)	Ácido Oxálico Tetracloro de Carbono	375 457-686
<b>Classificado como não Prejudicial</b> (Mais que 2000 mg/kg peso corporal)	Etanol Sal comum Plastificantes (como DOP)	3300 7150-14300 Mais que 30000

\* Baseado na EEC classificação nos níveis de toxicidade aguda

---

A toxidez pode ser entendida como aguda e crônica.

Pela tabela acima a conclusão sobre a toxicidade aguda dos plastificantes[38],[30], como o DOP é desprezível.

A grande discussão sobre os plastificantes é quanto a exposição crônica[37].

Existem casos e relatos sobre operadores de equipamentos de transformação de PVC plastificados com DOP[11],[38], que não revelaram qualquer problema de saúde.

Estudos médicos sobre a presença de plastificante em bolsas plásticas de PVC, para coleta e transfusão de sangue vem sendo desenvolvidos[1],[2],[6],[42].

No entanto, não se descobriu qualquer efeito sério, exceto a possibilidade potencial de contaminação no sangue, após transfusões[2],[25],[32].

A Agência Internacional para Pesquisa de Câncer (IARC), que faz parte da Organização Mundial de Saúde[45], classificou o DOP como "um agente possivelmente cancerígeno para humanos".

Na Alemanha o Grupo de Consultoria para Substâncias de Importância Ambiental (BUA) assim resumiu a situação do DOP: "Doenças crônicas tem sido detectadas em roedores expostos a altas concentrações de DOP"... "Testes com primatas - que possuem metabolismo comparável ao do homem - mostraram que o DOP é inofensivo" [30],[47].

Nos USA, o FDA, não introduziu qualquer regulamentação sobre cuidados especiais para trabalhos com a transformação de polímeros plastificados.

---

#### 2.2.4.5 PERMEABILIDADE DOS POLÍMEROS

---

Particularmente importante para o nosso estudo é a permeabilidade dos filmes de PVC frente a gases tais como oxigênio, pois este elemento é potencialmente necessário para as plaquetas.

A importância do conhecimento desta propriedade vem se acentuando, devido à necessidade crescente na conservação de alimentos, exigindo embalagens impermeáveis ou com permeabilidade seletiva, e também pelo crescente uso na conservação do sangue e seus derivados.

A permeabilidade dos filmes de PVC plastificados definem os parâmetros para armazenamento e seletividade para o sangue e seus componentes. Isto está bem claro no trabalho recente de Roleigh (1993)[2].

Um plastificante que aumente a permeabilidade pode ser muito interessante para plaquetas mas inviabiliza por exemplo a estocagem dos glóbulos vermelhos, devido a particularidades de cada componente do sangue.

O glóbulo vermelho tem sua viabilidade comprometida em presença de grandes quantidades de oxigênio, tornando-se inadequado para ser transfundido, este fenômeno é conhecido em hemoterapia como hematose, e se traduz por uma ligação irreversível entre a hemoglobina e o oxigênio.

O objetivo de pesquisas na área de permeabilidade é estabelecer mecanismos e expressões, relacionando a solubilidade e o transporte de gases com as propriedades moleculares e características dos componentes do material.

A natureza e o processo de difusão podem ajudar a elucidar características

dos materiais poliméricos, tais como flexibilidade e conformação dos segmentos de cadeias, interações, aspectos estruturais e morfológicos do material.

O mecanismo de difusão através de um filme plástico pode ser dividido em etapas;

- Absorção do gás na superfície do filme;
- Solubilidade do gás na massa polimérica;
- Difusão através do material e
- Evaporação na superfície oposta.

O equilíbrio da difusão, ocasionado por um gradiente de força (pressão, concentração e temperatura), entre os dois lados do filme, é atingido quando o gás atravessa o mesmo a uma razão constante.

No estado estacionário, a taxa de passagem de gás através de um filme polimérico pode ser expressa pela primeira lei de Fick[6]:

$$F_x = - D \left( \frac{\partial c}{\partial x} \right) \quad (\text{Eq. 14})$$

onde,

$F_x$  = quantidade de gás por unidade de área do filme / tempo.

$D$  = coeficiente de difusão ( $\text{cm}^2/\text{s}$ )

$\frac{\partial c}{\partial x}$  = gradiente de concentração na direção do fluxo

A segunda lei de Fick da difusão descreve um estado não permanente ou seja relaciona a variação de  $c$  com  $t$ ,  $\partial c / \partial t \neq 0$ , e pode ser expressa como;

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D \left( \frac{\partial^2 c}{\partial x^2} \right) \quad (\text{Eq. 15})$$

A diferença entre o estado permanente e não permanente pode ser ilustrada por um filme de espessura  $l$  e área  $A$  separando duas câmaras contendo gás permeante a diferentes pressões, onde este gás passará da câmara de alta pressão para a câmara de baixa pressão conforme pode ser visto na figura 2.3.

Inicialmente o sistema é livre de gás permeante, e no tempo zero o gás é introduzido na câmara 1 a uma pressão  $P_1$ , e a quantidade de gás que permeiar a membrana( $Q$ ) é dada por:

$$\frac{Q}{lC_1} = \frac{D_t}{l^2} - \frac{1}{6} - \frac{2}{\pi^2} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{(-1)^n}{n^2} \exp(-Dn^2\pi^2 t / l^2) \quad (\text{Eq. 16})$$

onde,

$C_1$  = concentração do permeante na face do filme adjacente a câmara.

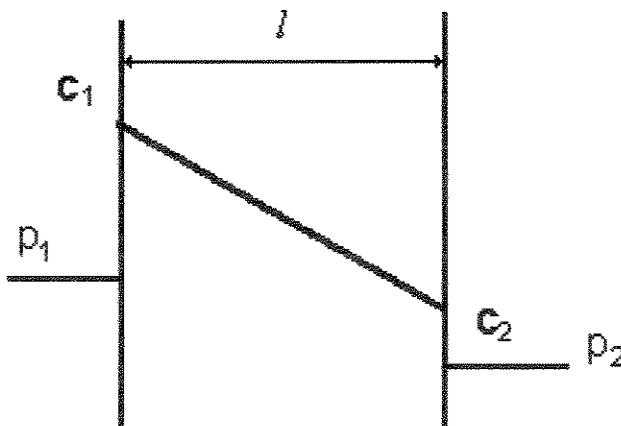


Figura 2.6. Permeação em estado permanente através de um filme:

onde,

$c_1$  = Concentração de gás permeante  $c_2$  = Concentração de gás permeado

$p_1$  = Pressão do gás permeante  $p_2$  = Pressão do gás permeado  $l$  = Espessura do filme  $A$  = Área do filme

Na derivação da equação acima supõe-se que o equilíbrio é estabelecido instantaneamente na interface. Pode-se observar um período inicial de instabilidade e o desenvolvimento de uma relação linear quando  $t \rightarrow \infty$ . Sob estas condições a equação pode ser simplificada a:

$$Q = \frac{DC_1}{l} \left( t - \frac{l^2}{6D} \right) \quad \text{Eq. 17)}$$

Assim, a primeira lei de Fick pode ser diretamente aplicada para a difusão em estado estacionário.

Sendo as pressões do gás  $p_1$  e  $p_2$  e as concentrações  $C_1$  e  $C_2$  (figura 2.3) e o fluxo dado pela primeira Lei de Fick tem-se que:

$$F_x = -D(C_2 - C_1) / l \quad \text{(Eq. 18)}$$

Desta forma, o permeante total que passa através de um filme de área  $A$  após um tempo  $t$  é dado pela equação abaixo:

$$Q = -DA(C_2 - C_1) / l \quad \text{(Eq. 19)} \quad K = \frac{C_1}{p_1} = \frac{C_2}{p_2} \quad \text{(Eq. 20)}$$

Assim, as equações 19 e 20 podem ser rescritas como:

$$Q = -DKAt(p_2 - p_1) / l \quad \text{(Eq. 21)}$$

Sendo  $P=DK$  e  $p_1 \gg p_2$

$$Q = -DKAt p_1 / l = PAtp_1 / l \quad \text{(Eq. 22)}$$

---

## FATORES QUE AFETAM A PERMEABILIDADE EM POLÍMEROS

A equação Eq 22, correlaciona dois coeficientes muito importantes para o entendimento da permeabilidade em polímeros:

$D$  = coeficiente de difusão

$K$  ou  $S$  = coeficiente de solubilidade.

A dependência do coeficiente de difusão, sobre a concentração de permeante absorvido, é dada pela equação abaixo:

$$D = D(0) \exp(\gamma c) \quad (\text{Eq. 23})$$

onde,

$D$  pode ser  $D(c)$  e  $\gamma$  é um parâmetro característico do sistema a uma dada temperatura.  $D(0)$  será igual a  $D$  quando  $c \rightarrow 0$ .

Para sistemas em que a concentração do gás permeante é baixa, o exponencial na equação Eq.23 pode ser expandido para:

$$D = D(0)(1 + \gamma c) \quad (\text{Eq.24})$$

A Solubilidade pode ser expressa pela equação:

$$S = S(0) \exp(\sigma c) \quad (\text{Eq.25})$$

onde

$S$  é o coeficiente de solubilidade e será igual a  $S(0)$  quando o valor de  $c \rightarrow 0$ .  $\sigma$  é um parâmetro característico e depende da concentração.

---

Em nossos estudos tem particular importância compreender os fatores referentes aos plastificantes, que possam influir na permeabilidade dos filmes plastificados.

Quando analisamos a Tabela 3.1, observamos que os filmes diferem fundamentalmente quanto ao plastificante empregado, já que as composições são similares quanto aos demais componentes.

Portanto estruturalmente o PVC é o mesmo e as alterações serão consequência exclusiva do plastificante presente no filme.

As imperfeições causadas pelo processamento, podem ser consideradas as mesmas, pois todos os parâmetros técnicos foram rigorosamente controlados e idênticos para os dois filmes.

Oliveira(1) , estudou as temperaturas de transição vítrea  $T_g$  para os dois filmes . Encontrou uma diferença significativa para o  $T_g$  dos filmes, onde os valores encontrados foram:

Filme plastificado com DOP  $T_g = -2,6$  oC;

Filme plastificado com TOTM  $T_g = 6,5$  oC.

Fatores influenciando a temperatura de transição vítrea  $T_g$ :

1- Volume livre do polímero.

É definido como o volume na massa polimérica, não ocupado pelas cadeias do polímero. Pode ser representado por:

$$V_f = V - V_s \quad (\text{Eq. 26})$$

onde,

$V_f$  = volume livre do polímero;

$V$  = volume específico do polímero;

$V_s$  = volume do polímero altamente compactado.

Bueche (48), partindo da equação para a viscosidade, define mais profundamente uma expressão para o volume livre, onde a molécula ou segmento de cadeia tem um volume total  $V_1$ , associado com uma temperatura  $T_1$ , então para uma temperatura  $T_2$  a relação será:

$$V_f 2 = V_f 1 + \alpha V_1 (T_2 - T_1). \quad (\text{Eq.27})$$

onde  $\alpha$  é o coeficiente de expansão, sendo obtido por  $\alpha_l - \alpha_g$  que representam os coeficientes para os estados líquidos e vítreo respectivamente.

## 2- Forças de atração entre moléculas.

Quanto mais próximas as cadeias estiverem, para ação das forças intermoleculares, maior energia térmica será necessária para produzir movimentação nas moléculas[31]. Desde que o parâmetro de solubilidade é uma medida das forças intermoleculares, o  $T_g$  aumenta com aumento do parâmetro de solubilidade.

## 3- Comprimento de cadeias.

---

As moléculas do plastificante primariamente afastam as cadeias poliméricas umas das outras, em essência aumentando o volume livre na massa polimérica[6],[31].

Plastificantes de menor peso molecular interferem menos com a movimentação das cadeias. Também, a formação de ligações secundárias entre o plastificante e as moléculas do polímero reduzem as forças das ligações entre as cadeias poliméricas.

Comyn[6], estuda a interferência de grupos funcionais presentes em polímeros, que afetam a permeabilidade ao oxigênio. Fato que deve ser melhor investigado para conclusões em nossos estudos, visto que os plastificantes não diferem muito quanto este aspecto, mas apresentam diferentes quantidades dos mesmos grupos funcionais.

Concluimos que todas estes fatores em conjunto justificam porque, filmes do mesmo PVC ao serem plastificados com TOTM sejam mais permeáveis ao oxigênio do que filmes plastificados com DOP. .

O TOTM possui maior peso molecular, possui maior número dos mesmos grupos funcionais e apresentou maior Tg.

O complexo sistema envolvendo o sangue conservado em bolsas de PVC plastificado é fortemente influenciado pela tecnologia de obtenção do filme, peso molecular da resina, espessura do filme, relação superfície/volume de plaquetas e pela rugosidade.

---

## MATERIAL E MÉTODOS

---

### 3.1. MATERIAIS

Nesta dissertação foi utilizado o poli(cloreto de vinila) - PVC, normalmente utilizado nas bolsas de sangue fornecidas aos Hemocentros e bancos de sangue pela empresa JP INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S.A.

Esta resina é obtida pelo processo de polimerização em suspensão, comercializada pela CPC COMPANHIA PETROQUÍMICA DE CAMAÇARI, como NORVIC SP I300.

Como plastificante foram utilizados o DOP (di-2-etilhexil-ftalato) desodorizado, conhecido comercialmente como Scandinol 1000 - grau especial e o TOTM (tri-octil trimelitato), ambos fornecidos pela SCANDIFLEX DO BRASIL S.A.

Os três filmes estudados: Padrão, filme de PVC plastificado com DOP, de espessura 370,00 micra, com gravação jateada, irregular, com profundidade de 15 micra; PL5, filme de PVC plastificado com DOP, de espessura 350,00 micra, com gravação piramidal regular, com profundidade de 30,00 e PLTM, filme de PVC plastificado com TOTM de espessura 370,00 micra, com gravação jateada irregular, com profundidade de 15 micra, foram produzidos pelo processo de extrusão e calandragem de acordo com as seguintes etapas: composição, extrusão e calandragem apresentadas na tabela 3.1.

A resina de PVC, na forma de um pó fino branco e isento de impurezas é misturada aos aditivos, estabilizantes e plastificantes, obtendo-se o composto de PVC.

Tabela 3.1. Composição dos filmes de PVC plastificado em %\*

Amostra	Padrão	PL5	PLTM
PVC	60,80	60,80	61,00
OSE	3,80	3,80	3,80
Estearato de Cálcio	0,02	0,02	0,02
Estearato de Zinco	0,01	0,01	0,01
Pevemix L3	0,15	0,15	0,15
Plastabil AT 21	0,47	0,47	0,48
DOP	34,75	34,75	-
TOTM	-	-	34,54

\*dados fornecidos pela JP Indústria Farmacêutica S.A

Este composto é granulado e vai alimentar a extrusora ,onde sofrerá a plastificação, com temperaturas controladas que variam de acordo com as zonas de aquecimento:

zona 1 150 a 160 °C

zona 2 160 a 170 °C

zona 3 170 a 180 °C

cabeçote ( flat-dye) 200 a 210 °C

O material ao sair do flat-dye passa entre dois cilindros (calandragem) recebendo a gravação desejada (figura 3.1).

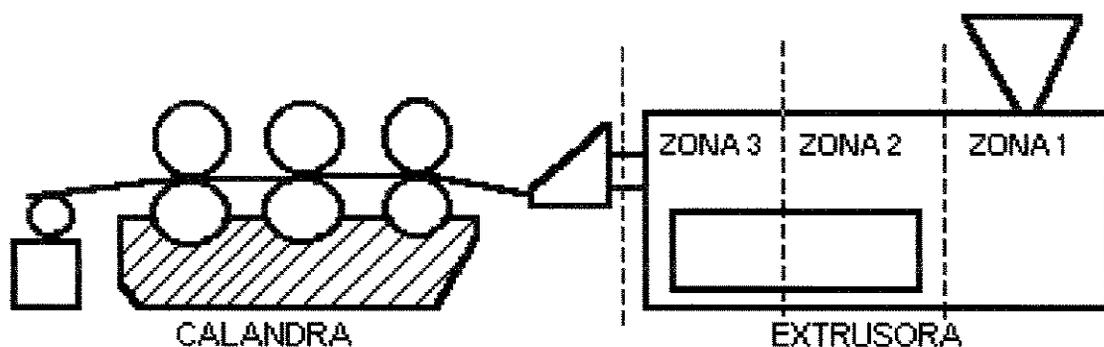


Figura 3.1 Esquema da extrusora e calandra utilizadas no processo de obtenção dos filmes.

As propriedades físicas e químicas da resina utilizada, dos plastificantes e as características dos filmes obtidos são apresentadas nas tabelas 3.2, 3.3 e 3.4.

Os dados referentes à permeabilidade foram obtidos de forma análoga ao anteriormente descrito na dissertação de OLIVEIRA[1] e serviram como orientação para comprovação dos parâmetros encontrados, onde não se queriam alterações do processo de obtenção dos filmes.

Os espectros de absorção na região do UV/visível, foram ensaiados de acordo com regulamento técnico 008/87 MS[7] e ISO 3826.5[8] visando a estabilidade dos filmes frente ao extrato hidro-alcoólico.

Para efeito da influência da esterilização térmica sobre os materiais adotou-se os estudos anteriores[1] como alterações inevitáveis, pois as bolsas necessitam deste processo, para serem utilizadas na conservação das plaquetas.

Análises químicas foram realizadas tanto no resíduo, como no extrato aquoso conforme regulamento técnico[7],[8].

Microscopia eletrônica de varredura das superfícies dos filmes de PVC foi realizada conforme técnicas convencionais.

Concluídos os estudos sobre os compostos de PVC (filmes), foram produzidas bolsas e coletado sangue para estudos "in vitro", avaliando-se o comportamento do pH durante a estocagem das plaquetas.

Tabela 3.2. Propriedades Físicas e Químicas da resina de PVC obtida pelo processo de polimerização em suspensão\*.

Valor K	71± 1	DIN 53726
Densidade Volumétrica (g/cm <sup>3</sup> ) (g/cm <sup>3</sup> )	0,47 ± 0,02	ASTM D - 1895-A
Materiais voláteis	≤0,3	JIS K-6721
Granulometria		
Retido peneira > 250 mesh (%)	≤ 0,5	ASTM S-1921-A
Passa Peneira < 63 mesh (%)	≤ 2	ASTN D-1921-A

\* dados obtidos junto ao fabricante da resina -- CPC.

Tabela 3.3. Propriedades Físicas e Químicas dos plastificantes utilizados.

ESPECIFICAÇÕES	DOP	TOTM
Peso molecular	390	546
Acidez (mg KOH/g)	0,05 máx.	0,10 máx.
Peso específico T = 20 °C	0,984 ± 0,002	0,989 ± 0,002
Índice de refração (ND20)	1,487 ± 0,002	1,485 ± 0,002
Viscosidade a T = 20 °C	78 cp ± 2 cp	300 cp ± 15 cp
Ponto de fulgor	210 °C	245 °C
Volatilidade 1 h T = 130 °C máx	0,2%	0,2%
Cor (Hazen)	10	amarelada
Teor de Ester min.	99,0%	99,0%
Odor	nenhum	característico
Gosto	nenhum	----

\* dados fornecidos pela Scandiflex.

Tabela 3.4. Características especiais dos filmes de PVC plastificados.

ESPECIFICAÇÕES	Padrão	PL5	PLTM
Espessura média *( $\mu\text{m}$ )	370	350	370
Gravação	jateada	piramidal	jateada
Profundidade ( $\mu\text{m}$ )	16,00	31,15	16,00
Regularidade (dos picos)	irregular	regular	irregular

\* variação de +/-20  $\mu\text{m}$ .

---

## 3.2. MÉTODOS

---

### 3.2.1. MEDIDA DA PERMEABILIDADE DOS FILMES DE PVC PLASTIFICADOS COM AS MESMAS ESPESSURAS (célula de Gilbert-Pegas).

A taxa de permeabilidade ao oxigênio das amostras foi determinada por método de aumento da concentração, segundo procedimento descrito em detalhes na publicação ITAL/SBCTA, Campinas, 1989, 202p. Neste ensaio são utilizadas células de difusão, nas quais dois corpos-de-prova são fixados, formando duas câmaras externas e uma intermediária.

Nas câmaras externas há um fluxo constante de gás permeante, que permeia o material e se acumula na câmara intermediária, fechada para a atmosfera.

A intervalos pré determinados retira-se alíquotas do gás da câmara intermediária para quantificação do gás permeante. Este gás foi quantificado em cromatógrafo a gás, CG Instrumentos científicos, série 2527, operando com Argônio como gás de arraste a um fluxo de 30 ml/min. e coluna Peneira Molecular 5A (1,8m x 1/8pol).

A coluna e o injetor foram mantidos a 70 °C e o detector de condutividade térmica a 140 °C, operando sob corrente de 100 mA.

Os resultados de cromatografia foram quantificados por um integrador processador Shimadzu, modelo C-R4A, com base em curva padrão feita com gás de calibração.

As amostras foram condicionadas durante dois dias a 25 °C e a seco.

As amostras também foram caracterizadas quanto a espessura pôr meio

---

de micrômetro Mitutoyo modelo LG-130E, com precisão de 0,001 mm, tendo sido seguida metodologia específica descrita na publicação citada acima.

### 3.2.2. ABSORÇÃO NO UV/VISÍVEL (230 A 360 nm) E QUANTIFICAÇÃO DOS PLASTIFICANTES EXTRAÍVEIS.

A metodologia empregada para determinar a quantidade de plastificantes extraíveis consta do Regulamento Técnico para bolsas plásticas - acondicionamento de sangue humano e seus componentes[7].

Para este estudo é necessário confeccionar bolsas de sangue com os filmes de PVC e proceder conforme especificado abaixo;

- Encher uma bolsa plástica com um volume equivalente a metade da capacidade nominal, usando solvente de extração aquecido a 37 °C.

- Expelir o ar completamente da bolsa e vedar. Mergulhar a bolsa na posição horizontal em banho de água mantido a  $37 \pm 1^\circ\text{C}$ , por  $60 \pm 1$  min., sem trepidação. Remover a bolsa da água, invertendo-a suavemente dez vezes e transferir o conteúdo para um frasco de vidro, submetendo-o à absorção de energia na faixa de 230 a 360 nm para isso foi utilizado o espectrofotômetro B 382 Micronal.

Para as bolsas com di-2-etilhexil ftalato (DOP), proceder ao ensaio de quantificação a 272 nm (pico máximo de absorção).

Para a bolsa com Trioctil trimelitato (PLTM), proceder o ensaio de quantificação a pico máximo de absorção.

---

### 3.2.3. REQUISITOS QUÍMICOS DO MATERIAL PLÁSTICO

Para serem utilizados em bolsas de sangue, os filmes de PVC plastificados devem obedecer a requisitos mínimos, pois em sua estabilização são incorporados aditivos que em altas concentrações podem ser tóxicos.

Foi empregada a metodologia de análise do Regulamento Técnico[7] para os ensaios limite.

Foi utilizado um espectrofotômetro de absorção atômica, SHIMADZU, AA-6500/6400, para a análise dos elementos químicos citados na tabela 4.4.

### 3.2.4. REQUISITOS QUÍMICOS DOS EXTRATOS

Utilizar uma amostra, tendo uma área superficial de 625 cm<sup>2</sup> (área superficial total, nos dois lados 1250 cm<sup>2</sup>). Cortar a amostra em pedaços de aproximadamente 10 cm<sup>2</sup>.

O extrato é obtido conforme Regulamento Técnico[7]. Basicamente submete-se a amostra a um aquecimento a  $121 \pm 1^\circ\text{C}$  durante 20 minutos.

Para os ensaios limites e absorção atômica foi utilizada a metodologia do regulamento técnico [7].

### 3.2.5. MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA

Foram estudadas as superfícies dos filmes de PVC por microscopia eletrônica de varredura.

Nesta técnica, uma fina camada de ouro em pó é espalhada sobre a

---

superfície do filme, resultando no contraste necessário para a microscopia de varredura.

As amostras padrão e PLTM possuíam a mesma gravação por jateamento de areia. Já a amostra PL5 tinha uma gravação "piramidal" regular em um dos lados "internos", sendo externamente semelhante as demais.

Para efeito desta dissertação outros ensaios, tais como: Permeabilidade ao Vapor d'água, Propriedades Mecânicas (Força ruptura, Elongação ruptura, Módulo elástico), não foram estudados por não interferirem nos objetivos do trabalho.

### 3.2.6. DETERMINAÇÃO DO pH "in vitro", NOS CONCENTRADOS DE PLAQUETAS.

Para estudos "in vitro", a metodologia empregada é comum e disponível nos hemocentros, como o da UNICAMP, sendo utilizado a metodologia por gasometria, em gasômetro, em aparelho Stat Profile 5 Analyzer ( Nova Biomedical, Waltham, M).

A acidez do sangue total ou do plasma é uma função da atividade do íon hidrogênio e que é definido como o produto da concentração do íon hidrogênio vezes o coeficiente de atividade do íon hidrogênio.

No entanto, a atividade do íon hidrogênio não tem sido utilizada para descrever a acidez do sangue. O que é utilizado é o conceito de Sorensen introduzido em 1909:

$$\text{pH} = -\log [\text{H}^+]$$

onde  $[\text{H}^+]$  expressa a concentração de íons hidrogênio.

---

De acordo com esta equação, o sangue total com uma concentração de hidrogênio igual  $4 \times 10^{-8}$  moles por litro terá um pH igual a 7.4. A taxa normal de pH para o sangue arterial humano varia de 7.37 a 7,44.

O aparelho para medir o pH do sangue consiste de um eletrodo de vidro, uma membrana de diálise semi permeável, uma ponte salina de KCl 4 molar e um eletrodo de referência.

Em nosso estudo o pH foi medido no plasma rico em plaquetas, obtido conforme procedimento abaixo:

- Centrifugar o sangue total, obtendo-se o plasma rico em plaquetas, que foi transferido para bolsas com os filmes do estudo (Padrão, PL5 e PLTM).

- Após nova centrifugação transfere-se o plasma para uma terceira bolsa, restando poucos mililitros ( $\pm 70$  ml) de plasma rico em plaquetas, conforme esquema da figura 4.2.

- Após descansarem por alguns minutos, as bolsas são então colocadas em um aparelho onde vão receber movimentos giratórios durante o período de estocagem. No presente estudo foram tomados alíquotas, a intervalos de 24 hs durante um período de 120 horas e analisados os parâmetros de pH, em um equipamento adequado para medições gasométricas do sangue.

Nesta dissertação serão incluídos apenas os estudos de pH que são parâmetros obrigatórios em um bom sistema de controle da qualidade em qualquer Hemocentro ou Banco de Sangue.

---

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

---

Ao iniciarmos nossos estudos para definir quais os plastificantes que seriam utilizados, visando aumentar o prazo de estocagem de plaquetas, os dados não eram seguros, mas as afirmações eram quase sempre que apenas os filmes plastificados com o TOTM conseguem estocagem de plaquetas por um tempo maior.

Foi então realizado uma investigação com bolsas existentes nos hemocentros Brasileiros.

Pela técnica de extração de plastificantes em polímeros, e com o auxílio da cromatografia líquida, dois plastificantes para o PVC foram encontrados, conforme apresentado abaixo:

- DOP padrão: O pico foi obtido com 18,29 minutos;
- Extrato da bolsa japonesa: O pico foi obtido com 18,29 minutos;
- TOTM padrão: O pico foi obtido com 17,58 minutos;
- Extrato da bolsa americana: O pico foi obtido com 17,58 minutos;

Reverendo a literatura existente consegue-se separar duas abordagens diferentes quanto a estocagem dos concentrados de plaquetas, existindo trabalhos sobre uso do DOP ou do TOTM[2].

Como pudemos observar, existem poucas comparações quanto as propriedades dos plastificantes mais comumente utilizados nas formulações de PVC para uso em bolsas de sangue.

São encontradas formulações com números de códigos e havia muita dificuldade de se obter qual tipo de plastificante era empregado e a composição

---

química do PVC flexível, utilizado na conservação das plaquetas.

---

Uma publicação de 1993 [2], volume VII, nº1 trouxe um rico estudo sobre a seleção de materiais plásticos para bolsas de sangue, apresentando estudos sobre a conservação de plaquetas, mostrando a influência do pH e do oxigênio nos concentrados de plaquetas.

Murphy and Gardner[10] estudaram a influência da permeabilidade ao oxigênio para o concentrado de plaquetas, observando que com a diminuição da espessura de filme de polietileno, aumentava a viabilidade das plaquetas, estocadas nesta embalagem.

Estes dados serviram de base para novos desenvolvimentos, buscando aumentar a permeabilidade ao oxigênio, consolidando as duas possibilidades em aumentar a disponibilidade de oxigênio, para a conservação de plaquetas, através de mudanças físicas dos filmes convencionais ou pela utilização do TOTM.

Assim, procuramos estudar, como seqüência ao trabalho de OLIVEIRA[1], propriedades e características que elucidem os fatores que afetam o desempenho dos filmes de PVC, quanto ao uso em Bancos de Sangue e Hemocentros.

Deve-se ressaltar que os resultados obtidos neste trabalho podem ser função não apenas dos plastificantes, mas também do processo de obtenção dos filmes.

O efeito da esterilização térmica sobre os filmes de PVC, foi considerado como relevante, contudo não foi parte do escopo deste trabalho, pois todas as bolsas necessitam deste processo para a eliminação de microorganismos e conseqüente uso em transfusão de sangue e seus componentes. As mesmas

---

condições empregadas anteriormente por Oliveira[1] foram utilizadas em nosso trabalho.

#### 4.1. PERMEABILIDADE DOS FILMES AO OXIGÊNIO.

As duas apresentações de filme plastificados para a conservação de plaquetas, em função do tipo de material utilizado, procuram demonstrar a disponibilidade de oxigênio para o metabolismo das plaquetas, Wallvik[11].

Para os filmes utilizados na fabricação de bolsas de sangue de primeira geração, a espessura era padronizada para todos os tipos de componentes.

Estas bolsas produzem uma barreira física ao oxigênio, provocando uma redução no tempo de estocagem das plaquetas.

O filme de PVC flexível, usualmente encontrado em bolsas de sangue tem espessura que varia de  $350 \pm 20$  micrômetros, sendo uma forte barreira a penetração de oxigênio.

Estas bolsas conseguem conservar os glóbulos vermelhos ou hemácias adequadamente, pois a barreira física ao oxigênio fornece uma atmosfera adequada ao metabolismo anaeróbico destes elementos.

Os glóbulos vermelhos não necessitam de oxigênio para o seu metabolismo, ao contrário das plaquetas com metabolismo aeróbico, dependente do oxigênio, requerem materiais que permitam a entrada de oxigênio, fundamental para sua conservação.

Neste trabalho, novos estudos foram sendo realizados objetivando explicar

porque filmes de PVC plastificados com DOP e TOTM com a mesma espessura aparente contradiziam os estudos que mostravam o TOTM como o plastificante que resultava em filmes com maior permeabilidade ao oxigênio.

Oliveira[1] também encontrou resultados aparentemente contraditórios para o PVC plastificado com DOP e TOTM. veja Tabela 4.1. (Reprodução parcial da tabela 4.8 de Oliveira).

Nossos estudos mostraram resultados semelhantes ressaltando-se que as espessuras foram cuidadosamente controladas, conforme demonstrado na tabela 4.2

Tabela 4.1. Resultados da Permeabilidade ( $TPO_2$ ) para os compostos esterilizados.

COMPOSTO	ESTERILIZAÇÃO	$TPO_2$ ( $m^2/dia/atm.$ ) (CNTP)
I – DOP	Térmica	781
II – TOTM	Térmica	490
III - DOP + AtBc	Térmica	960

Tabela 4.2. Resultados da permeabilidade ao oxigênio e espessuras dos filmes.

COMPOSTO	$TPO_2$ $m^2/dia$ atm(cntp)	ESPESSURA (micrômetros)
DOP	883,7	364
TOTM	502,8	369

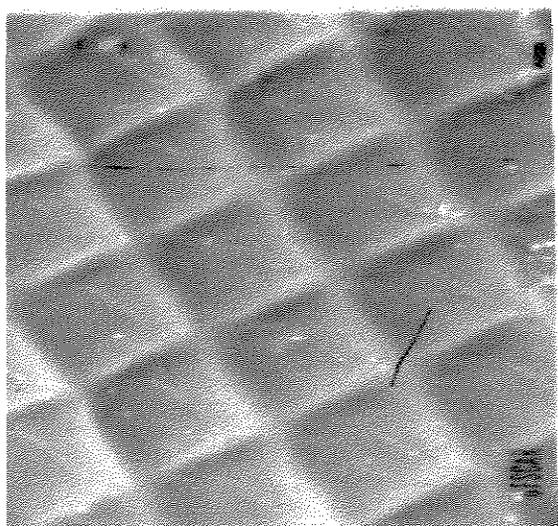
---

Com base nos resultados onde as diferenças de espessura não eram significativas, resultado rigoroso do processamento, acrescentando-se que a composição química dos filmes só diferia quanto ao plastificante, investigou-se os aspectos inerentes ao efeito da gravação do filme, realizada após a extrusão.

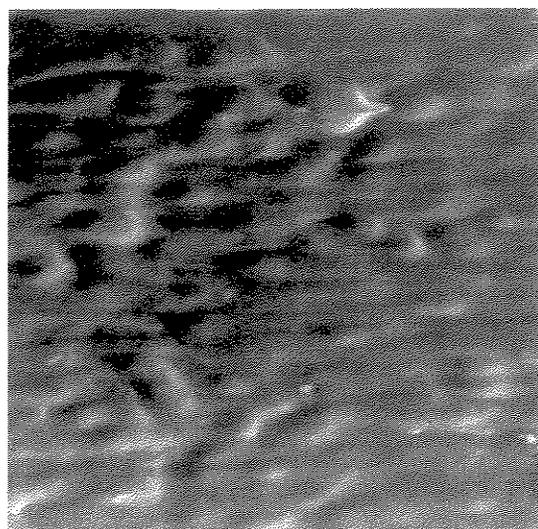
#### 4.3. MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA.

O filme plastificado com DOP recebera uma gravação desenhada, de formato "piramidal" em um dos lados, com padrão geométrico e uniforme com uma profundidade de 30.0 micra. vide figura 4.1a,d,e.

Ao contrário, o filme com TOTM recebeu uma gravação por jateamento, de formato em picos, com uma variação na uniformidade e uma profundidade de 15,0 micra, conforme ilustrado na figura 4.1b,c,f.



**Figura a DOP 40x**



**Figura b TOTM 80x**

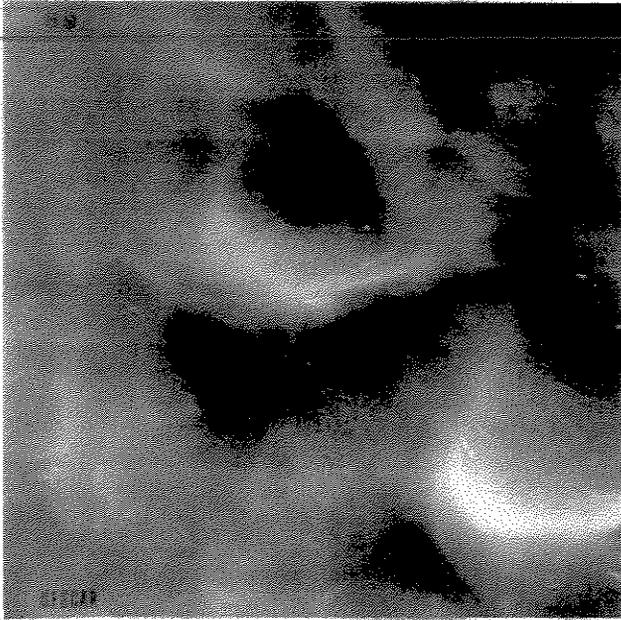


Figura c TOTM 400x / Vales

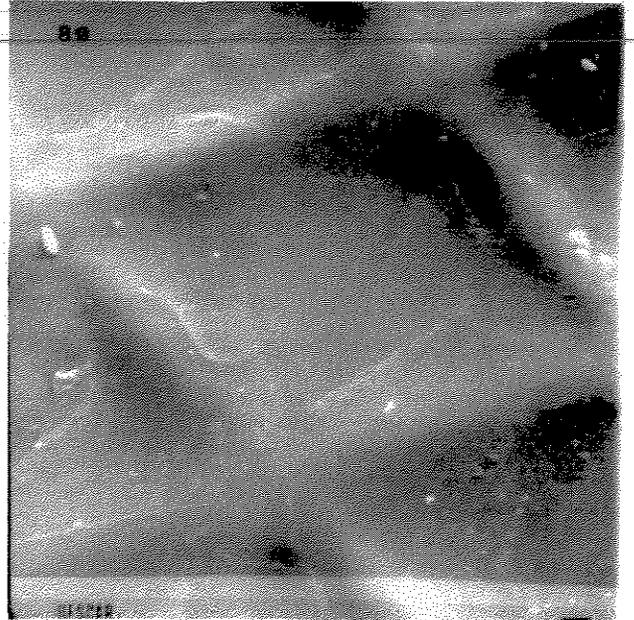


Figura d DOP 160x / Vales

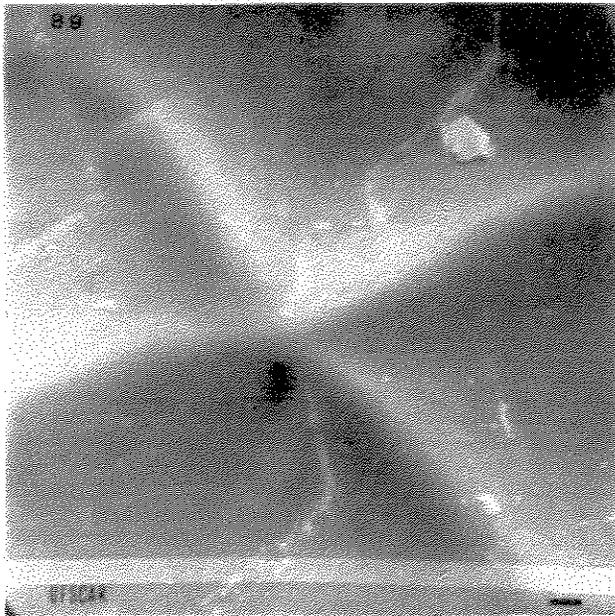


Figura e DOP 160x / Picos

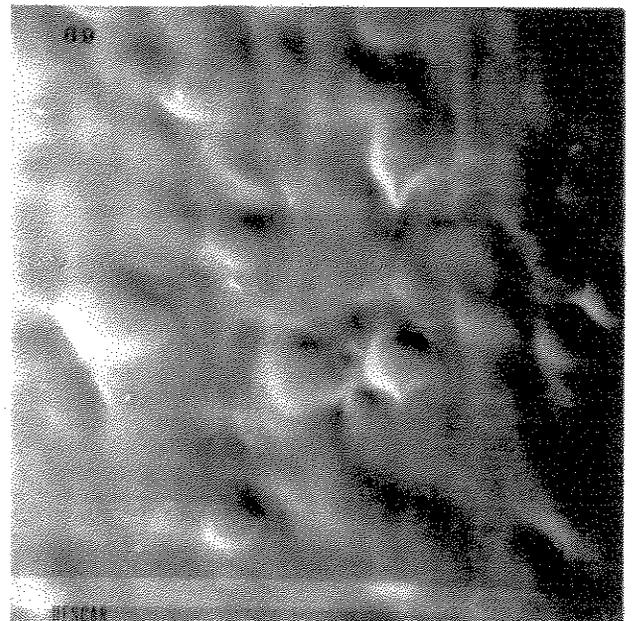


Figura f TOTM 160x / Picos

---

Os filmes do outro lado foram obtidos com a gravação idêntica, portanto, diferia apenas em uma das faces.

Buscando demonstrar se este efeito se reproduziria nos filmes, submetemos os filmes à microscopia eletrônica de varredura e encontramos uma profundidade média de 31,15 micra para o filme plastificado com DOP e 16,00 micra para o filme plastificado com TOTM conforme tabela 3.4(página49).

A partir destes dados, onde as espessuras que eram aparentemente iguais, mas na realidade havia o fator da profundidade da gravação que poderia modificar a barreira física ao oxigênio, explicaria este comportamento dos filmes.

Enquanto o TOTM aumentaria a difusão do oxigênio, possivelmente por um efeito de modificação do volume livre com aumento da mobilidade das cadeias a menor distância física a percorrer no polímero plastificado com DOP poderia explicar estes aumento de permeabilidade.

O processo de permeação em polímeros depende de vários fatores, relacionados por exemplo com a composição, o processo de transformação e as condições experimentais.

A mobilidade de segmentos de cadeia de polímeros pode contribuir significativamente, para o aumento da permeabilidade. O fenômeno de transporte em um polímero esta relacionado com as regiões semi cristalinas e amorfas que podem gerar volumes livres.

Holme et al [12] estudaram um filme comercialmente denominado XT612, usado em bolsa de sangue fabricadas com filme de 350 micrômetros de espessura , onde a taxa de oxigênio era suficiente para a conservação de plaquetas por até 5

---

dias e o plastificante utilizado fora o DOP.

---

Considerando os valores de espessura da tabela 4.2. e ainda uma homogeneidade aceitável nas profundidades das gravações, encontrados na microscopia eletrônica, poderíamos assumir que a barreira a ser transposta seria a diferença entre a espessura aparente menos a profundidade dos vales, conforme demonstrado na figura 4.2 e tabela 4.3.

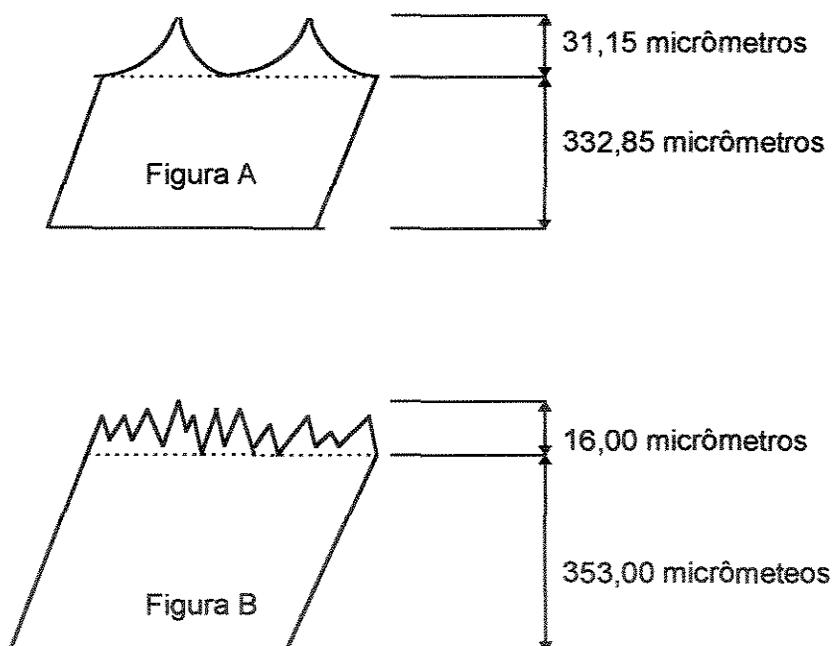


Figura 4.2. Esquema representativo das diferenças de espessuras aparentes, onde a figura A representa o perfil do filme plastificado com DOP, onde a gravação é regular e a figura B representa o perfil do filme plastificado com TOTM onde a gravação é por jateamento e menos profunda.

Tabela 4.3. Diferença das espessuras dos filmes após subtraído a profundidade encontrada na microscopia eletrônica.

PARÂMETROS	PADRÃO	PLTM
Espessura	364,00	369,00
Profundidade (micrômetro)	31,15	16,00
EXPERIMENTAL		
Diferença (espessura - profundidade)	332,85	359,00

Nesta altura tínhamos que explicar o efeito da gravação sobre a permeabilidade ao oxigênio.

Fizemos um levantamento bibliográfico, à procura de informações que pudessem confirmar estes achados, mas nada encontramos.

Um achado encontrado nos fez crer que esta explicação é correta, pois a gravação regular e mais profunda, certamente aumentaria a superfície de contato e conseqüentemente a taxa de transferência de oxigênio deveria aumentar[11], pois, neste estudo, foi aumentada a superfície da bolsa de 350 para 360 cm<sup>2</sup>, conseqüentemente, aumentando a área de contato para as trocas gasosas, como esperado.

De posse destes resultados orientamos nosso trabalho sobre três filmes procurando demonstrar a influência do tipo de plastificante na conservação de plaquetas conforme tabela 3.4, os quais descrevemos abaixo:

**PADRÃO:** Filme de PVC plastificado com DOP, de espessura de 370,00 micrômetros, com gravação jateada irregular, com profundidade de 15 micrômetros.

---

PL5: Filme de PVC plastificado com DOP de espessura de 350,00 micrômetros, com gravação piramidal regular com profundidade de 30 micrômetros.

PLTM: Filme de PVC plastificado com TOTM de espessura de 370,00 micrômetros, com gravação jateada irregular, com profundidade de 15 micrômetros.

#### 4.4. REQUISITOS QUÍMICOS DO MATERIAL PLÁSTICO

Com a utilização de superfícies de filmes diferentemente gravadas, tornou-se necessário uma verificação da estabilidade dos materiais, visto que existem especificações rígidas para as quantidades de compostos químicos nos filmes [7],[8]. Entre estes compostos encontram-se os plastificantes extraíveis, cloretos, metais da própria formulação (cálcio e zinco) e metais contaminantes conforme estudado na tabela 4.4.

Vários trabalhos apresentam estudos referentes a exudação de plastificantes, pois estes podem atuar sobre as membranas das células do sangue e desestabilizá-las, causando problemas durante a conservação[13],[14],[35], [36],[42].

Nos estudos envolvendo a sobrevivência das plaquetas, tem-se conhecimento que, bolsas com TOTM liberam menos plastificante para a solução que bolsas com DOP[9]. A explicação encontrada mais aceita é que o DOP por ser lipofílico se dissolve mais facilmente no sangue, Marcel e Noel [15].

Alguns estudos envolvendo pacientes politransfundidos demonstraram que o DOP pode ser potencialmente tóxico e ter efeitos sobre os pulmões, fígado[43] e sistema reprodutor[25],[29].

Poucos estudos comparativos foram realizados quanto à eficácia do DOP ou TOTM, sobre a morfologia e funcionalidade das plaquetas. Cairutas[16], comparou os aspectos morfológicos das plaquetas com bolsas plastificadas com TOTM e DOP.

Não foram observadas alterações com o TOTM durante 7 dias de estocagem, no entanto as plaquetas em bolsas com DOP apresentaram alterações significativas, mas sem referência quanto ao período de estocagem recomendados para estas bolsas, o que dificulta a interpretação dos resultados.

Quanto aos resultados químicos nos três materiais estudados, os filmes se comportaram satisfatoriamente e não divergem significativamente entre si, estando de acordo com requisitos nacionais e internacionais para bolsas de sangue, conforme exposto na tabela 4.4.

Tabela 4.4. Resultados das análises químicas dos filmes de PVC plastificados.

	Padrão	PL5	PLTM	LIMITES
Bário	< 10	< 10	<10	≤ 30 ppm
Cádmio	0,32	0,32	0,10	≤ 0,6 ppm
Cálcio	63,30	63,30	50,20	≤ 700 ppm
Metais Pesados	0,50	0,50	< 0,50	≤ 50 ppm
Estanho	< 5	< 5	< 5	≤ 30 ppm
Fósforo total	91,94	91,94	80,40	≤ 100 ppm
Zinco	43,80	43,80	42,00	≤ 2000 ppm
Corante	ausente	ausente	Ausente	Não é permitido a adição

Não encontramos especificações para o TOTM, mas as citações da

---

literatura o consideram menos prejudicial às plaquetas e seu valor está abaixo do permitido para DOP.

#### 4.5. ANÁLISE DOS RESÍDUOS QUÍMICOS DOS EXTRATOS OBTIDOS DOS FILMES ESTUDADOS.

O estudo dos componentes cedidos ao extrato aquoso é muito importante para as bolsas de coleta, pois estas ao serem esterilizadas, já contém em seu interior soluções para preservação do sangue. Outrossim durante a estocagem antes da coleta, poderá ocorrer migração dos componentes do plástico, para a solução anticoagulante.

Estas soluções são aquosas e recebem esterilização que é realizada entre 100 a 120 °C.

Para enriquecer nosso trabalho estudamos a influência da temperatura e do tempo sobre a migração de plastificante para o extrato.

Ensaíamos as amostrados filmes Padrão e PLTM em duas condições: a 100 °C durante 90 minutos e a 121 °C por 20 minutos.

A análise dos resultados obtido, vide apêndices, mostrou que a condição menos agressiva a estabilidade dos filmes é 100 °C / 90 minutos tanto para o DOP como para o TOTM, quando ensaiado de acordo com Regulamento Técnico e ISO[7],[8].

As análises químicas apresentadas na tabela 4.5. foram analisados com o objetivo de avaliar as condições de estabilidade dos filmes obtidos, pois, no caso de

bolsas para plaquetas, durante a esterilização a bolsa estará sem nenhuma solução, que possa provocar uma migração dos componentes para seu interior.

Tabela 4.5. Resultados químico dos extratos aquosos dos filmes plastificados:

CARACTERÍSTICAS	Padrão	PL5	PLTM	LIMITES
Matéria Oxidável	0,25	0,25	0,24	≤ 2 ml 0,01 mol/l (1/2 Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>3</sub> )
Amônia	Passa teste	Passa teste	Passa teste	≤ 2,0 mg/l
Ion Cloreto	Passa teste	Passa teste	Passa teste	≤ 4,0 mg/l
Acidez ou Alcalinidade	Passa teste	Passa teste	Passa teste	≤ 0,4 ml NaOH ou 0,8 ml HCl
Resíduo por evaporação	1,2	1,2	1,5	≤ 3,0 mg/100 ml
DOP extraível	2,20	1,90	-	≤ 10 mg/10 ml
TOTM extraível	-	-	3,00	Não especificado
Alumínio	0,20	0,20	0,02	≤ 1 ppm
Cálcio	0,46	0,46	0,135	≤ 1 ppm
Zinco	0,110	0,110	0,185	≤ 1 ppm
Silício	0,56	0,56	0,30	≤ 1 ppm
Prata	< 0,010	< 0,010	< 0,002	≤ 1 ppm
Cromo	0,010	0,010	< 0,002	≤ 1 ppm
Cobre	< 0,010	< 0,010	0,004	≤ 1 ppm
Estanho	< 0,05	< 0,05	< 0,01	≤ 1 ppm
Arsênico	< 0,01	< 0,01	< 0,01	≤ 1 ppm
Bário	< 1	< 1	< 1	≤ 1 ppm
Chumbo	< 0,1	< 0,1	< 0,1	≤ 1 ppm
Cádmio	< 0,001	< 0,001	< 0,001	≤ 0,1 ppm
Mercúrio	< 0,001	< 0,001	< 0,001	≤ 0,01 ppm

Outra particularidade importante é que, durante todo tempo de validade da bolsa para plaquetas, antes da coleta, esta não terá contato com as soluções anticoagulantes.

O sangue ao ser coletado em uma bolsa, geralmente chamada de "Bolsa mãe"( bolsa 1), entrará em contato com o filme e a solução anticoagulante desta bolsa, ficando exposta ao plastificante que possa ter migrado para a solução anticoagulante.

Após a centrifugação, que deverá ocorrer no máximo em 6 horas, o plasma rico em plaquetas será então transferido para a (2) bolsa de plaquetas ( bolsa 2). Nova centrifugação, agora mais forte, deixará as plaquetas no fundo desta bolsa. O excesso de plasma é transferido para uma terceira bolsa (bolsa 3), restando o concentrado de plaquetas, na bolsa específica para este fim. Esquema na figura 4.3.

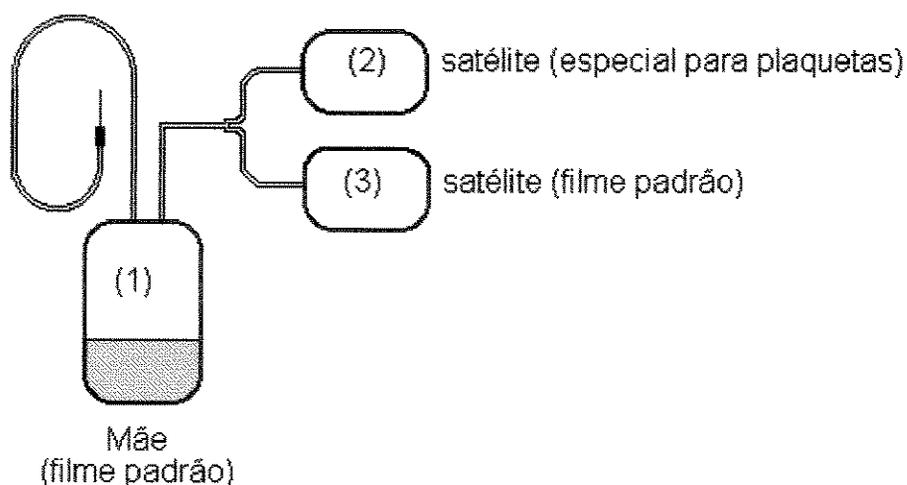


Figura 4.3. Esquema de fracionamento com bolsa para plaquetas.

---

Como percebemos, as plaquetas vão estar exposta a componentes presentes na solução contida na bolsa mãe, pois nos 50-70 ml de plasma, onde estarão diluídas, haverá um pouco da solução conservante.

Nesta bolsa, as plaquetas estarão em constante agitação, em um movimento ritmado, de 22 a 25 °C, durante o período de estocagem que varia de 3 a 5 dias, de acordo com a especificação do filme utilizado.

Até o presente estudo, todas as bolsas para coleta comumente encontradas no Brasil são fabricadas com PVC plastificado com DOP. Então, se a bolsa para plaqueta também for plastificada com DOP, teremos um somatório da quantidade de DOP "herdado" mais o que for arrastado durante a estocagem.

Para o caso da bolsa de plaqueta ser de TOTM, as plaquetas estarão em presença de dois plastificantes, o DOP originário da bolsa mãe mais o TOTM que venha a migrar durante a estocagem.

Não encontramos trabalhos com investigações sobre o efeito simultâneo destes dois plastificantes presentes ao mesmo tempo, sobre as plaquetas..

Quanto aos resultados das análises químicas obtidos nos extratos, estes estão dentro dos padrões estabelecidos para Bolsas de Sangue e não divergem entre si.

---

#### 4.6. AVALIAÇÃO DO pH DOS CONCENTRADOS DE PLAQUETAS, NOS DIFERENTES FILMES ESTUDADOS.

---

De acordo com os dados obtidos nos estudos químicos, as amostras de filmes denominados PL5 e PLTM, não apresentavam diferenças que pudessem definir até então qual o melhor PVC plastificado para a conservação de plaquetas.

Holme et al[12], estudaram uma bolsa de PVC plastificado com DOP, com a espessura reduzida e uma superfície maior, com 400 ml, onde convencionalmente se usava bolsa com volume nominal de 300 ml.

A sobrevivência das plaquetas com 5 dias de estocagem era igual ao encontrado com bolsas que usavam o TOTM ou uma bolsa PL732 [17], produzida com uma poliolefina.

Enquanto que com os filmes plastificados convencionais, de PVC plastificado com DOP, se consegue uma sobrevivência de 3 (três) dias, esta nova geração de filmes, aumenta a disponibilidade do oxigênio e consegue elevar para 5 (cinco) dias a vida útil das plaquetas, o que é muito importante na rotina hemoterápica.

É bem conhecido que um dos principais fatores para uma boa conservação das plaquetas em bolsas de PVC plastificado é evitar a queda do pH[10].

O fator limitante para a estocagem a 22 °C é a queda do pH.

Murphy et al 1970 [10], decorrente da produção de lactato, resultante da glicólise do metabolismo das plaquetas e este quando cai próximo de 6.8, a morfologia das plaquetas se modifica e sua viabilidade é perdida, não servindo para

---

uma transfusão.

A taxa de queda do pH é influenciada pelo número de plaquetas, o volume de plasma em que elas são estocadas e a disponibilidade de oxigênio, que quando em taxa muito baixa, aumenta a produção de lactato (Murphy, 1985 e Wallvik and Akerbloom 1990).

A figura 4.4 mostra os principais parâmetros para conservação das plaquetas [16], e que influenciam o pH quando estocadas a 22 °C .

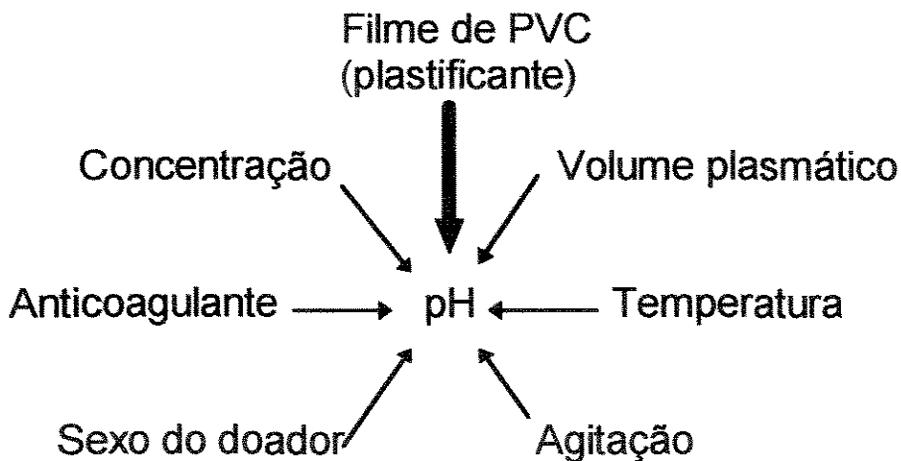


Figura 4.4. Fatores que influenciam a estocagem de plaquetas e que alteram o pH do concentrado.

Por outro lado, quando o pH está acima de 7.3 a morfologia também é alterada e as plaquetas se deterioram perdendo a viabilidade (Murphy 1985)

Conclui-se que com relação a variação de pH, é necessário mantê-lo durante a estocagem com valores entre 7,0 e 7.3.

Bolsas de sangue fabricadas, segundo tecnologia própria da empresa Hemobag[18], utilizando os materiais designados como Padrão, PL5 e PLTM, onde

---

todos tiveram o mesmo volume de 300 ml, foram esterilizadas e em seguida, testadas no Hemocentro da UNICAMP no Departamento de Produção Hemoterápica.

Durante 5 dias foram tomadas pequenas alíquotas de cada bolsa, injetadas em aparelho próprio para medição gasométrica do sangue, determinando-se assim o pH dos concentrados de plaquetas de cada uma das bolsas.

As figuras 4.5., 4.6. e 4.7. mostram os resultados do pH em função dos dias de estocagem dos concentrados de plaquetas.

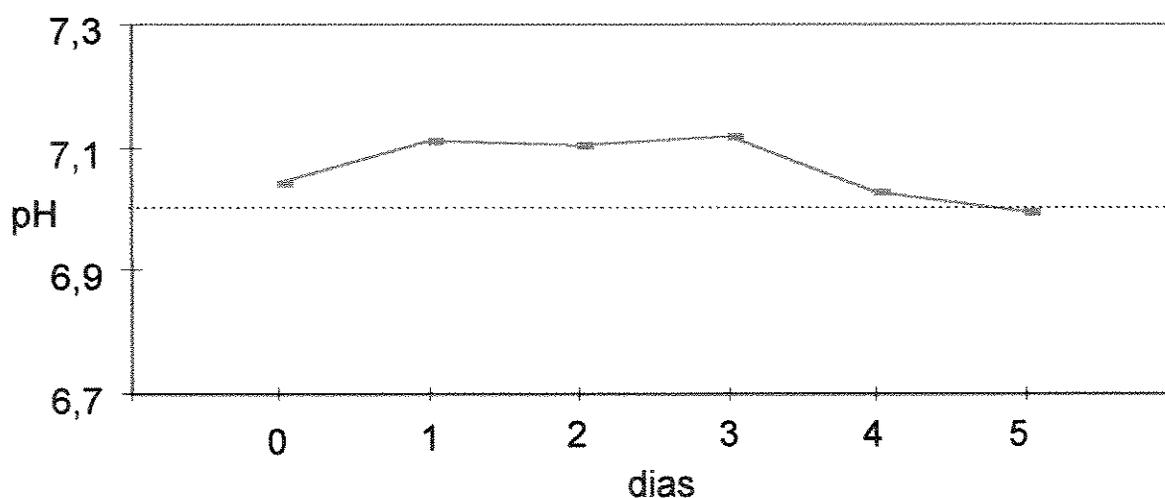


Figura 4.5. Perfil da variação do pH durante a estocagem dos concentrados de plaquetas - filme Padrão

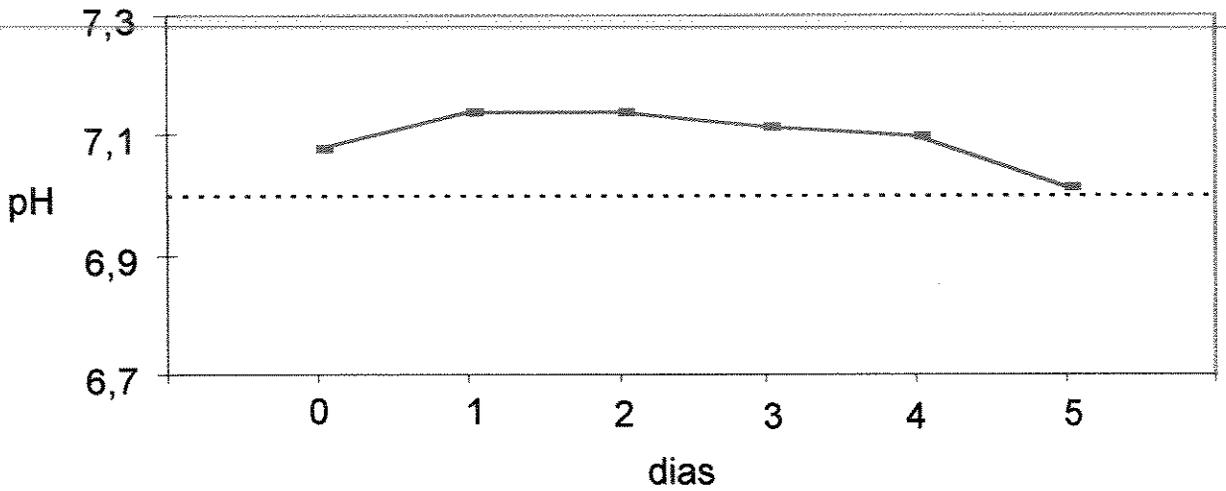


Figura 4.6. Perfil da variação do pH durante a estocagem dos concentrados de plaquetas - filme PL5.

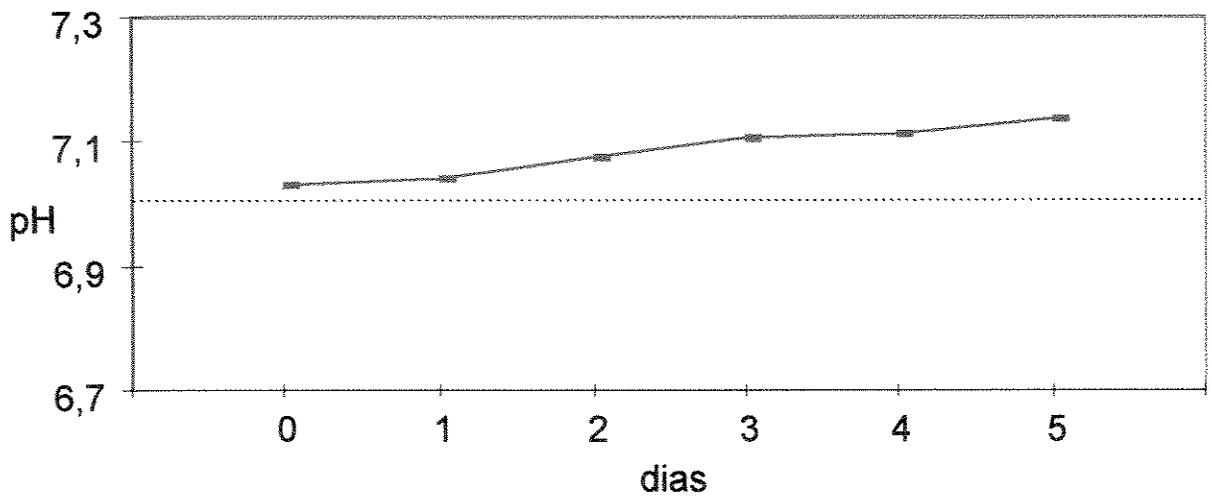


Figura 4.7. Perfil da variação do pH durante a estocagem dos concentrados de plaquetas - filme PLTM

Quando observamos os três gráficos, precisamos ter em mente as

---

variáveis que devem ser consideradas em cada tipo de bolsa.

As bolsas tinham o mesmo tamanho, portanto a mesma superfície aparente. Nas bolsas Padrão (DOP) e PLTM as gravações dos filmes eram semelhantes, com gravação por jateamento e uma espessura de 370 micrômetros. Já a bolsa PL5 (DOP), uma derivação da bolsa Padrão, tinha uma espessura de 350 micrômetros, gravação uniforme e desenhada com o intuito de aumentar a superfície interna, proporcionando uma maior troca de gases, com a intenção de compensar as diferenças de permeabilidade favorável ao TOTM pela diminuição da barreira física.

O perfil da amostra Padrão realmente mostra uma queda acentuada do pH do concentrado de plaquetas no terceiro dia de estocagem, fato bem conhecido em hemoterapia.

Como era de se esperar, a amostra PL5 apresentou valores de pH sempre superiores a amostra Padrão, confirmando a influência da superfície de contato e a menor espessura, que permitem uma maior disponibilidade de oxigênio para o metabolismo das plaquetas.

O concentrado de plaquetas em PLTM apresentou uma tendência sempre crescente para o pH, através de uma permeabilidade constante mantendo-se dentro dos limites aceitáveis. A maior oferta de oxigênio mantendo sua disponibilidade para o metabolismo das plaquetas, é o responsável pela maior viabilidade destas quando conservadas em bolsas de PVC plastificadas com TOTM. Devemos ressaltar que este fato isoladamente não comprovam a maior eficiência do TOTM na conservação das plaquetas devendo ser melhor investigado.

Pode-se avaliar também a eficiência da técnica de preparação dos

concentrados, pois a variação do pH inicial foi desprezível, já que o tempo de permanência na bolsa mãe, no sangue total durante a centrifugação foi sempre o mesmo.

Outra observação importante é que os valores foram acima de pH 7.0 e sempre inferior a 7.3, o que segundo o conhecimento atual é muito importante para a qualidade dos concentrados de plaquetas. Isto fica muito claro quando avaliamos o desempenho dos filmes em um único gráfico com o da figura 4.8.

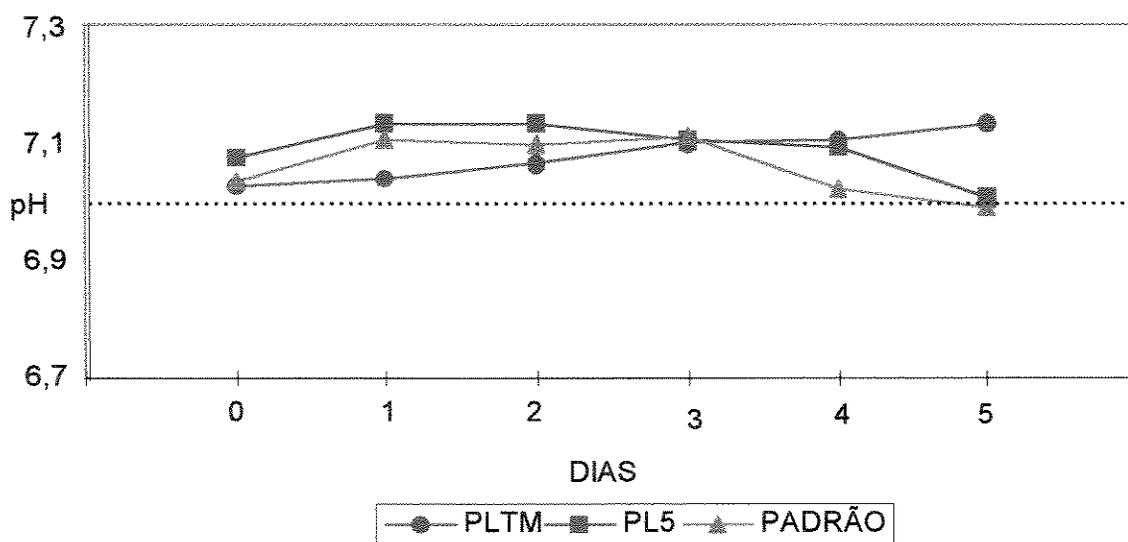


Figura 4.8. Perfil da variação do pH dos concentrados de plaquetas para os diferentes filmes utilizados

Comparando-se os dados da amostra Padrão com os dados encontrados em outros estudos[9],[10],[11],[12],[13],[44], conclui-se que a amostra de PLTM desempenhou perfeitamente o seu papel na conservação dos concentrados de

---

plaquetas.

O filme PL5 teve um desempenho muito bom e talvez um ligeiro aumento do seu volume nominal possa equipará-lo ao filme PLTM [11].

---

## CONCLUSÃO:

---

- O filme polimérico utilizado na fabricação das bolsas tem papel decisivo na conservação de plaquetas, uma vez que afeta a disponibilidade de oxigênio para o concentrado de plaquetas.

- Devem ser escolhidos sempre materiais inertes, que não cedam componentes tóxicos ou que alterem os processos fisiológicos e bioquímicos do sangue, onde os três materiais testados foram satisfatórios.

- Novas tendências têm sido observadas, principalmente com polímeros não plastificados, mas o material de escolha ainda é o PVC plastificado, amplamente utilizado.

- Nossos estudos mostraram que tanto o DOP como o TOTM podem ser utilizados como plastificantes em filmes de PVC, na conservação de plaquetas, mas cuidados especiais são necessários para controlar a permeabilidade ao oxigênio.

- Os estudos da microscopia eletrônica foram fundamentais para demonstrar que, um mesmo material pode ter sua permeabilidade ao oxigênio aumentada em função do tipo de superfície.

- As formulações propostas se mostraram muito bem estabilizadas permitindo a extração de plastificantes dentro de níveis aceitáveis, bem abaixo dos limites recomendados, constantes das normas atuais.

- Os materiais obtidos na forma de filmes plastificados como PL5 ou PLTM podem vir a ser utilizados comercialmente sendo que o PL5 precisa apenas de um aumento do volume nominal.

---

Tomando-se como critério as curvas de pH , das figuras 4.4 a 4.7, concluí-se que os filmes plastificados com TOTM são os mais indicados para a conservação e qualidade das plaquetas.

---

## **SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS:**

---

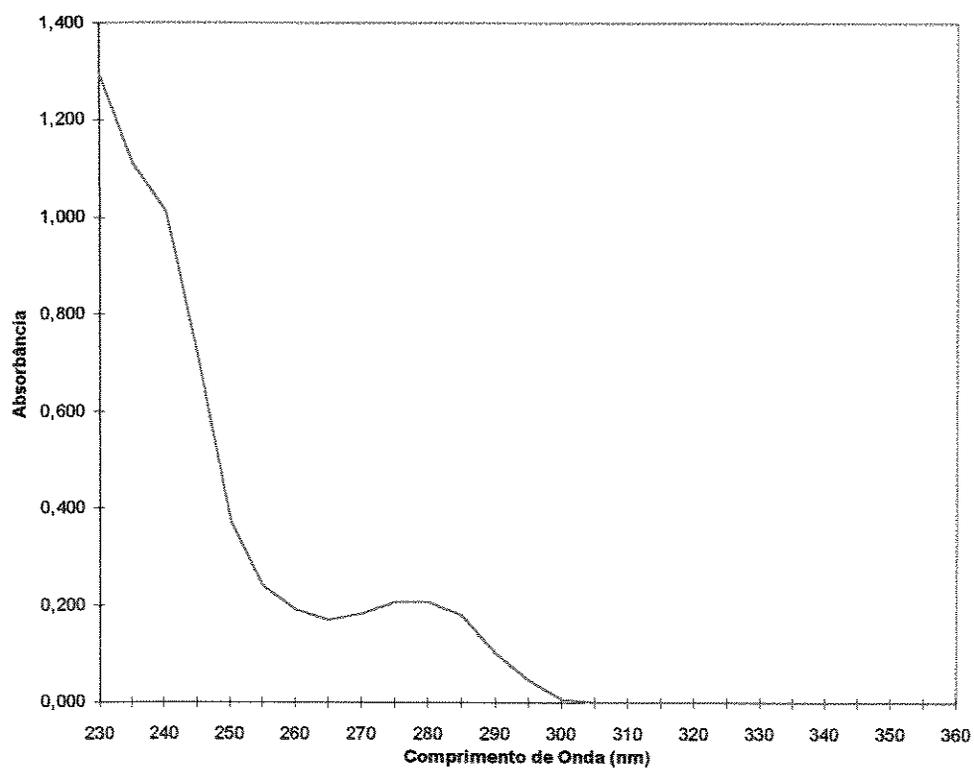
1. Investigar o efeito da espessura, objetivando a obtenção de filmes plastificados com DOP com a mesma permeabilidade que os plastificados com TOTM;
2. Investigar o efeito do tipo de gravação para que os filmes plastificados, com a mesma espessura aparente, tenham a mesma taxa de permeabilidade;
3. Investigar a fabricação de filmes com poliblendas capazes de conservar as plaquetas sem a migração de plastificantes (polímeros não plastificados);
4. Estudar plastificantes para o PVC menos lipofílicos, que não sejam arrastados para o plasma;
5. Medir as concentrações de oxigênio e gás carbônico nos concentrados de plaquetas durante a estocagem para estudos comparativos, em diversos polímeros plastificados ou não.
6. Estudar a morfologia óptica e eletrônica das plaquetas estocadas em diferentes bolsas fabricadas com filmes de diferentes polímeros e composições.

## APÊNDICE 1

## Espectro de Absorção do Extrato do Filme com DOP

Comprimento de Onda	Absorbância
230	1,295
235	1,110
240	1,010
245	0,705
250	0,372
255	0,240
260	0,189
265	0,170
270	0,182
275	0,207
280	0,205
285	0,179
290	0,101
295	0,046
300	0,008
305	0,000
310	0,000
315	0,000
320	0,000
325	0,000
330	0,000
335	0,000
340	0,000
345	0,000
350	0,000
355	0,000
360	0,000

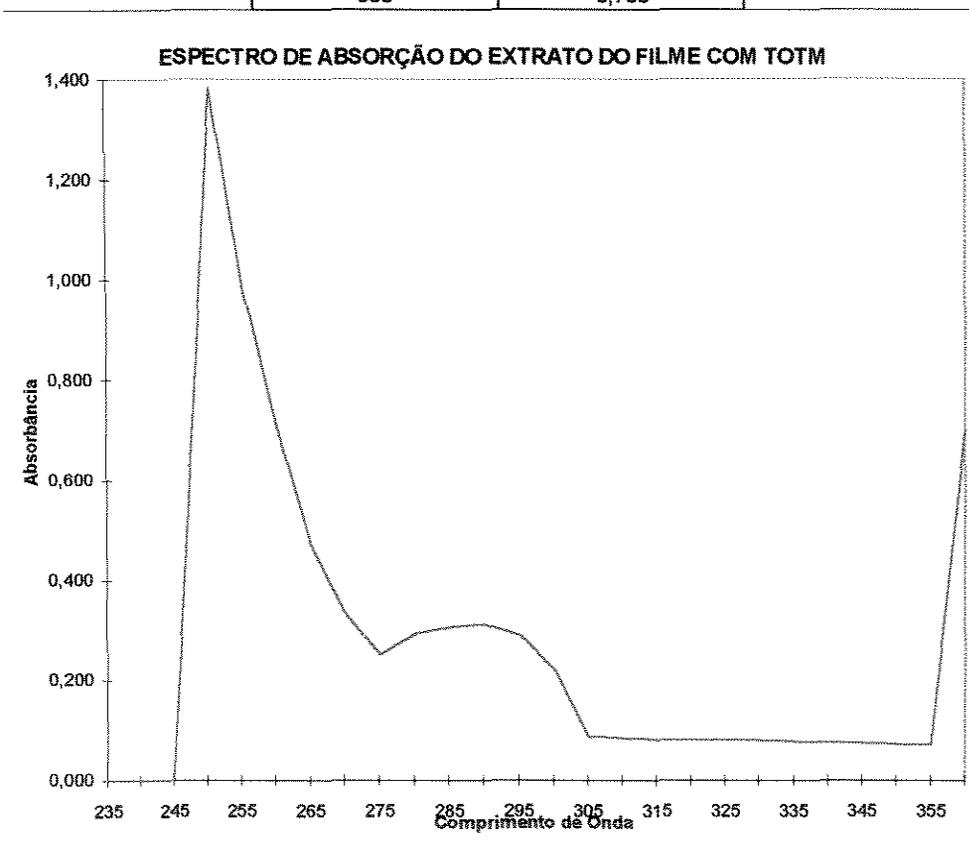
ESPECTRO DE ABSORÇÃO DO EXTRATO DO FILME COM DOP



## APÊNDICE 2

## Espectro de Absorção do Extrato do Filme com TOTM

Comprimento de Onda	Absorbância
230	0,000
235	0,000
240	0,000
245	0,000
250	1,382
255	0,980
260	0,706
265	0,468
270	0,333
275	0,251
280	0,292
285	0,305
290	0,311
295	0,289
300	0,220
305	0,088
310	0,083
315	0,082
320	0,080
325	0,079
330	0,078
335	0,076
340	0,074
345	0,074
350	0,072
355	0,070
360	0,700



---

**APÊNDICE 3**

---

Resultados da Quantificação do plastificante exudado, para o estudo dos extratos

mg/100 ml

---

Amostra	(M)	(IV)
Padrão	2.20	2.17 - 2.30
PL5	1.20	1.16 - 2.28
PLTM	3.00	2.96 - 3.04

(M) = Média de três replicatas

(IV) = Intervalo de Variação

---

## APÊNDICE 4

---

Resultados da Quantificação do plastificante exudado, para o estudo dos extratos quando ensaiados a 100 °C por 90 minutos e 120 °C por 20 minutos.

100 °C/90 minutos

mg/100 ml

Amostra	(M)	(IV)
Padrão	4.50	4.20 - 4.70
PLTM	4.80	4.60 - 4.90

120 °C/20 minutos

mg/100 ml

Amostra	(M)	(IV)
Padrão	6.80	6.50 - 7.10
PLTM	7.00	6.80 - 7.10

(M) = Média de três replicatas

(IV) = Intervalo de Variação

---

**APÊNDICE 5**

---

Taxa de permeabilidade ao oxigênio a 25 °C, 75%UR  
e 1 atm de gradiente de pressão parcial de oxigênio.

TPO<sub>2</sub>cm<sup>3</sup>(CNTTP)/m<sup>2</sup>/dia

Amostra	(M)	(IV)
Padrão	883.7	790.7 - 990.0
PLTM	502.8	457.7 - 545.5

(M) = Média de três replicatas

(IV) = Intervalo de Variação

---

**APÊNDICE 6**

Resultado das espessuras das amostras determinadas por micrômetro.

Espessura ( $\mu\text{m}$ )

Amostra	(M)	(IV)
Padrão	364.0	351.0 - 386.0
PLTM	369.0	358.0 - 385.0

(M) = Média de 25 determinações

(IV) = Intervalo de Variação

## APÊNDICE 7

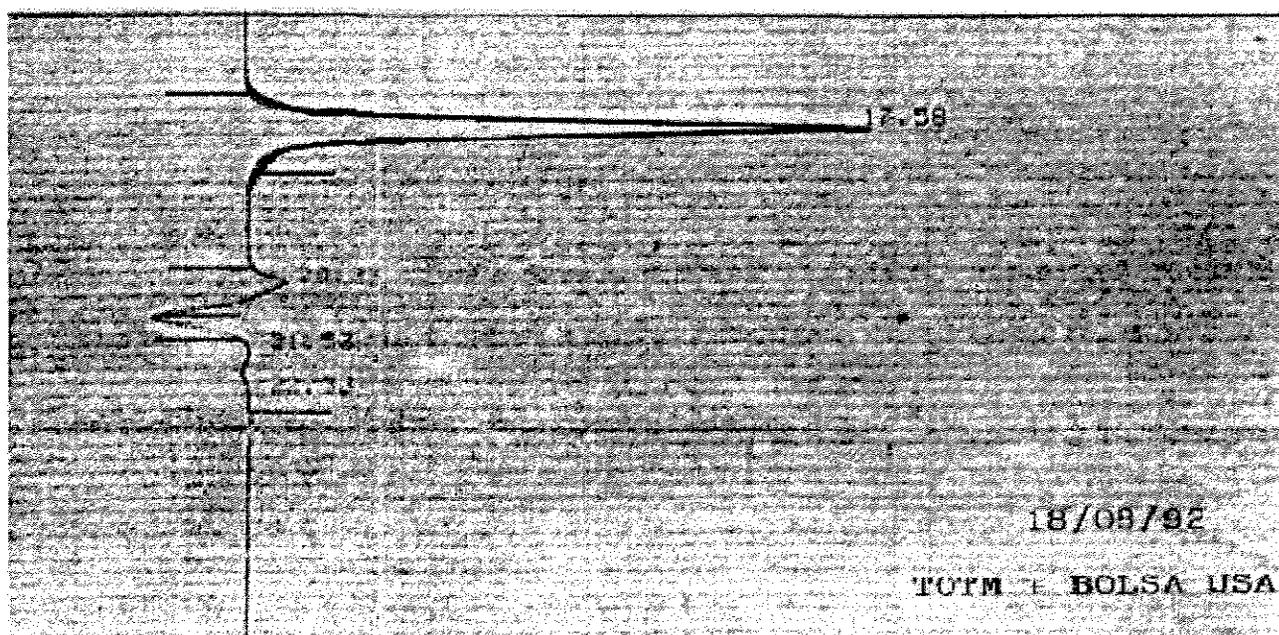
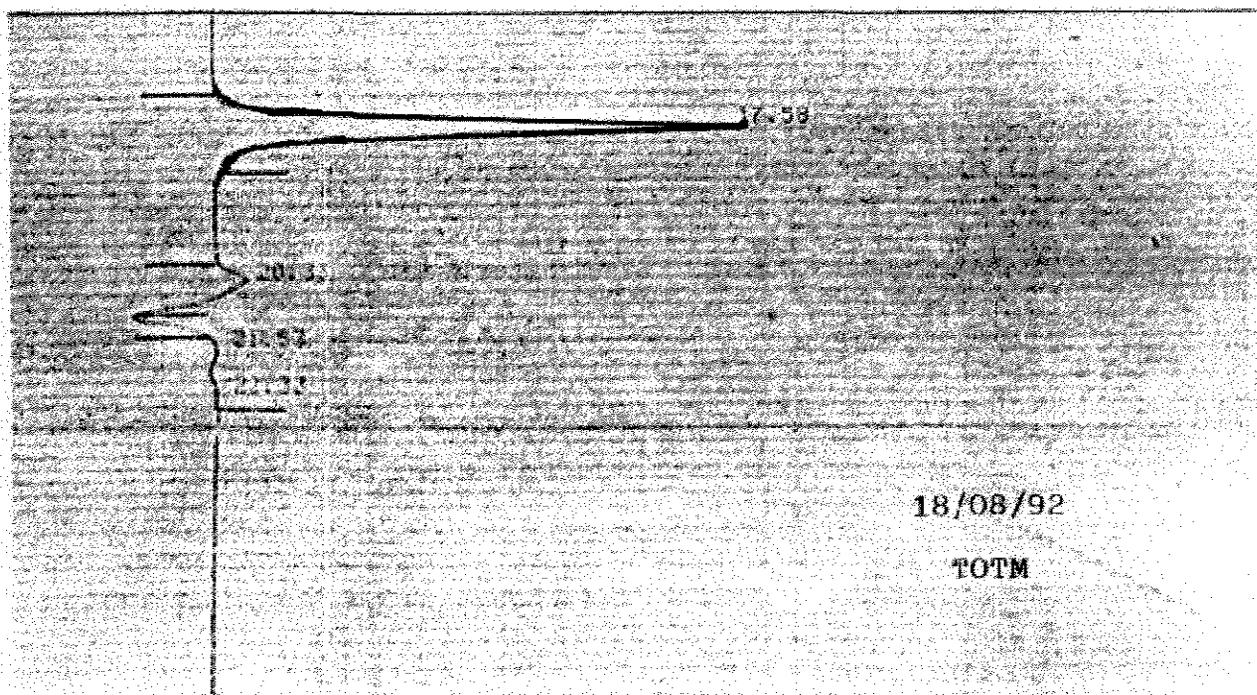
Resultados das medidas do pH durante a estocagem para os diferentes filmes utilizados

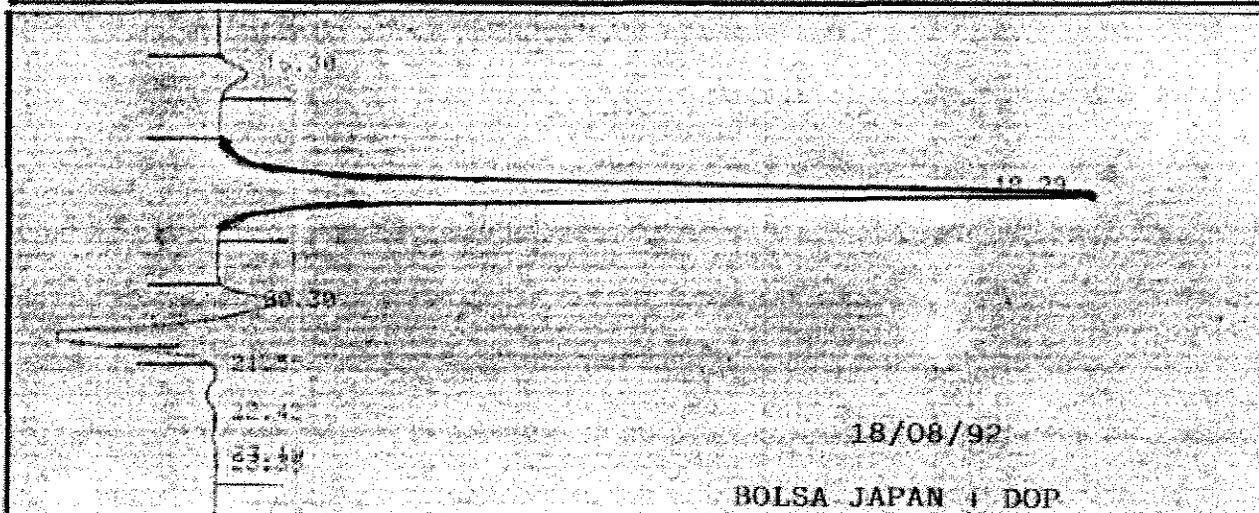
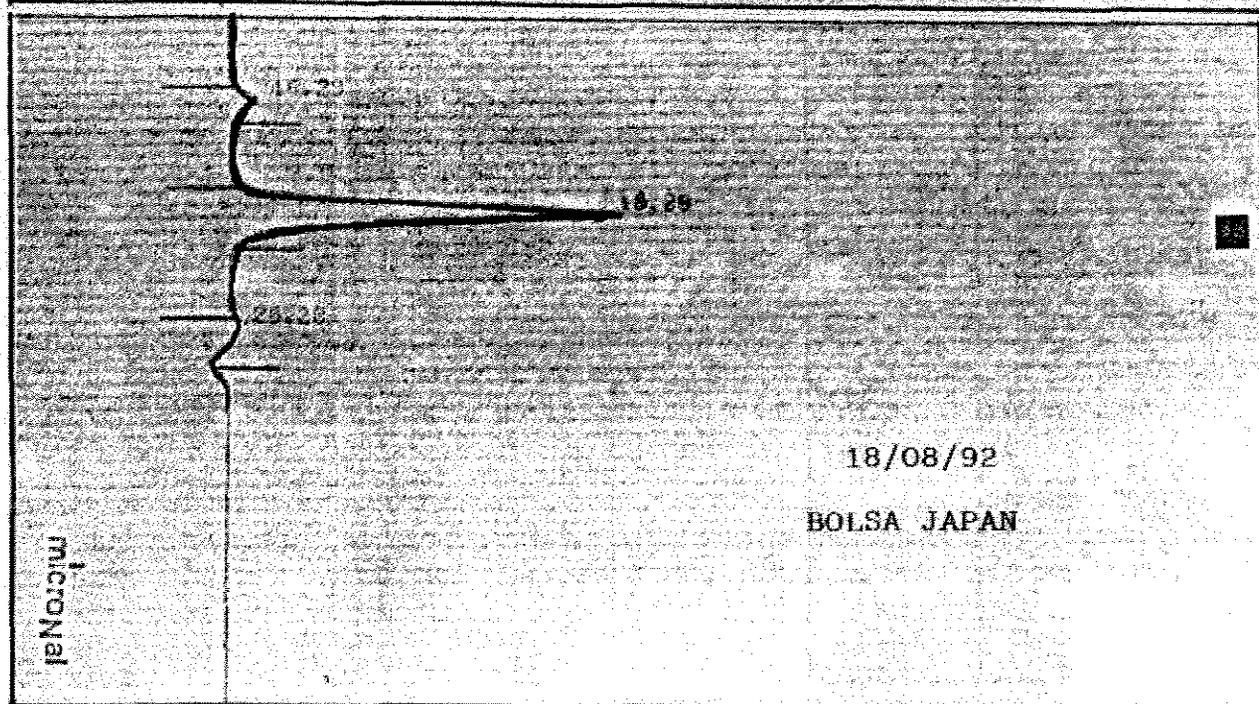
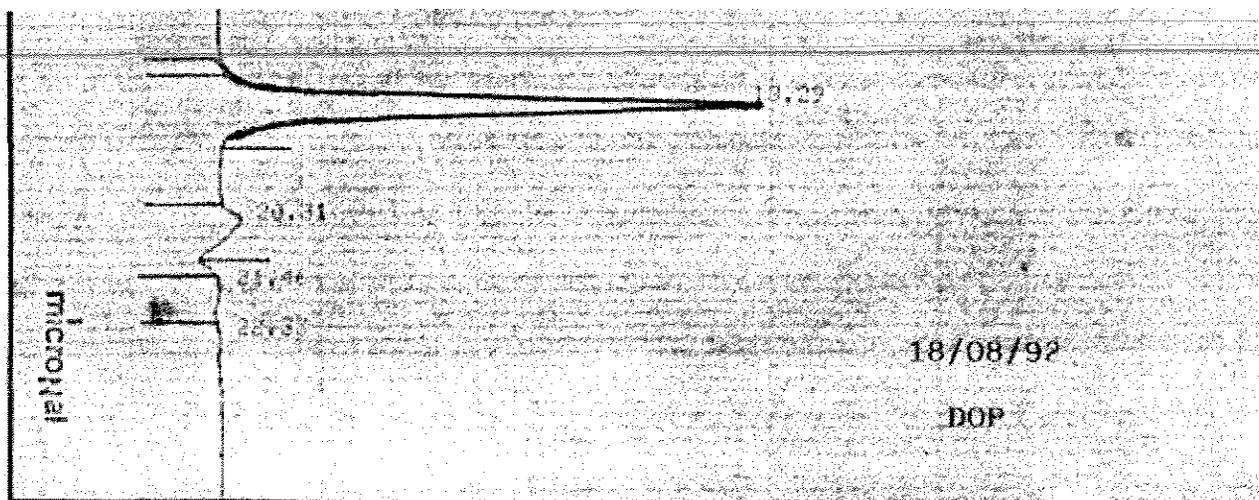
Dias	PLTM	PL5	Padrão
0	7.029	7.078	7.040
1	7.041	7.136	7.109
2	7.072	7.139	7.102
3	7.105	7.112	7.115
4	7.111	7.096	7.027
5	7.136	7.011	6.995

Resultados de 6 replicatas para cada bolsa

**APENDICE 8**

Investigação por cromatografia líquida dos plastificantes extraídos de bolsas comercialmente utilizadas nos hemocentros Brasileiros.





---

## BIBLIOGRAFIA

---

- (1) OLIVEIRA, Y.M.B. de : Estudo do efeito de processos de esterilização sobre propriedades de interesse para compostos de PVC plastificado utilizados na confecção de bolsas para coleta e transfusão de sangue. Tese de Mestrado em Engenharia Química- UNICAMP- 1991.
- (2) ROLEIGH,C., - The selection of Plastic Materias for Blood Bags, Transfusion Med. Rev., 7:1 - 10, 1993.
- (3) SALMAN, K.D.: Desenvolvimento de poli (cloreto de vinila) - PVC para utilização em Radioterapia de pacientes com câncer, Tese de mestrado em Engenharia Química - UNICAMP 1995
- (4) TITOW, W.V.: PVC Technology. 4 Ed., Elsevier Applied Science Publishers Ltda., England 4-7 , 1984.
- (5) KIRKPATRICK, A., Some relatios between molecular struture and plasticizing effect. J. Chim. Phys., 11 : 255-261, 1940.
- (6) COMYN, J.: Polymer Permeability, Elsevier Applied science publisher Ltd, 1-7 England 1986.
- (7) REGULAMENTO TÉCNICO RT 008/87: Acondicionamento de Sangue Humano e seus derivados. Portaria Interministerial nº3, de 01 de Julho de 1988.
- (8) ISO 3826.5 - Plastic collapsible containers for human blood and blood components.
- (9) MANO,E.B.D.: Polimeros como materiais de engenharia ., Editora Edgard Blücher Ltda, 1 991.

- 
- (10) MURPHY S., Sayar SN, Gardner F.H.: Storage of platelet concentrates at 22 °C.  
Blood 35: 549-557, 1970
- (11) WALLVIK J., Akerbloom O.: The platelet storage capability of different plastic containers. Vox Sang 58:40-44, 1990.
- (12) HOLME S., Heaton A., Momods G: Evaluation of a new, more oxygen-permeable, polyvinylchloride container - Transfusion 29. 159-164, 1989.
- (13) JAEGER, R. J., Rubin R.J.: Contamination of blood stored in plastic packs.  
Lancet 2: 151, 1970
- (14) VALERI, C. R., Contreras T. J., Freingold H. et al: Accumulation of di-2-ethylhexylphthalate (DEHP) in whole blood, platelet concentrates and platelet poor plasma. I. effect of DEHP on platelet survival and function. Environ Health Perspect 3: 103-106, 1973.
- (15) MARCEL, Y. L., Noel S.P.: Contamination of blood stored in plastic packs. Lancet 1. 35-36, 1970.
- (16) CAIRUTAS, C.M.: Componentes e derivados do sangue para uso terapêutico,  
Editora Universitária. Recife 1986.
- (17) GAJEWSKI, H. M., Measells, P. E., Laurin D. G. et al.: Clear, autoclavable plastic formulation free of liquid plasticizers, US Patent 4, 140, 162 , 1979
- (18) MANUAL DA QUALIDADE ISO 9002, JP Indústria Farmacêutica S.A.
- (19) BILLMEYER, F. W. Jr.: Textbook of polymer Science. John Wiley & Sons, New York, 1971
- (20) MERCIER, J. P.: Polymérisation des Monomères Vinyliques. Press Polytechniques Romandes. Lausanne-Suisse, 1983.

- 
- (21) HÓGMAN, C.F., Ericksson, L., Ericsson, A., Repucci, A J., Storage of saline-adenine-glucose-manitol-suspended red cells in a new plastic container: polyvinylchloride plasticised with butyryl-nrihexyl-citrate. *Transfusion* 31 (1), 26-29, 1991
- (22) SHAPIRO, J.S. Nolan, K.P.J., Polym. Sci. Polym. Symp., (55) : 201, 1976.
- (23) ANDERSON, D.F., McKenzie, D.A., J. Polym Sci., (8) : 2905, 1970.
- (24) HOANG, T.V., Michel, A., Guyot, A., Eur. Polym. J. (12) : 347, 1976.
- (25) SEMINÁRIO ESPECIAL DE TECNOLOGIA DE POLÍMEROS, Improvement, (10 e (2), 1987
- (26) DOOLITE, A.K., The technology of sovents and plasticisers, John Wiley, N.Y. (14 e (15), 1954.
- (27) CLARK, F.W., Chem. Ind. (60):255, 1941
- (28) BARRON, H. Plastics (London) (7):1943
- (29) RUBIN, R.G., Ness, P.M., What price progress? An Update on vinyl plastic bags. *Transfusion* (29): 358-361, 1989.
- (30) BOLETIM TÉCNICO CPC 1990
- (31) ROSEN, S.L., Fundamental principles of polymeric materials for practicing engineers. B & N inc New York CAPÍTULOS (2), (3), (5), (7), (8), (9), (10), (13), 1971.
- (32) TITOW, W.V., PVC Tecnology 4 ed. Elsevier Apllied Science Publisher Ltda England (1): 452-466, 1984.
- (33) ODIAN, G., Principles of polymerization, Mcgraw-Hill Book Company, N.Y. 9-11, 1970

- 
- (34)SEIDL,S., Gosda,W., Repucci,A.J., The in vitro and in vivo evaluation of blood end red cell concentrates drawn on CPDA-1 and stored in a non-DEHP plasticised PVC container. Vox Sang. (61), 8-13
- (35)ESTEP,T.N., Pedersen,R.A., Miller,T.J., Stupar,K.R., Characterisation of erythrocyte quality during the refrigerated storage of whole blood containing di-(2-ethylhexyl) phthalate. Blood (64) ,1270-1276, 1984.
- (36)ROCK,G., Tocchi,M., Ganz,P.R., Tackaberry, E. S., Incorporation of plasticiser into red cells during storage, Transfusion (24), 493-498,1984.
- (37)MITCHEL,F.E., et al., Time and dose-response study of the effects on rats of the plasticizer di(2-ethylhexyl)phthalate. Toxicol Appl Pharmacol (81), 371-392, 1985.
- (38)GANNING,A.E., et al ., Regular exposure from plasticizer can have detrimental effects on health. (transl.from Swedish).Läkartidningen (81), 4389-4392, 1984.
- (39)EEC Directive 78/610/EEC : Protection of the Health of Workers Exposed to Vinyl Chloride Monomer.
- (40)EUROPEAN COUNCIL FOR PLASTICISERS AND INTERMEDIATES (ECPI), Assesment of the release, Occurrence and possible effects of plasticisers in the Enviroment: Phthalate Esters used in PVC., Brussels.1993.
- (41)EUROPEAN PHARMACOPEIA SECTION VII 1.2.1.1 Materials based on plasticised PVC for containers for human blood and blood components and aqueous solution for intravenous perfusion. 1994.

- 
- (42)HOROWITZ,B., Stryker,M.H., Waldmann, A.A., Woods,K.R., Gass.J.D., Drago,J.,  
Stabilisation of red cells by the plasticiser di(2-ethylhexyl) Phthalate. Vox Sang.  
(48), 150-155 , 1985.
- (43)LAKE,B.G., et al . Hepatic effects of phthalate esters and related compounds - In vivo and in vitro correlations. Environ Health Perspect (67), 283-290, 1986.
- (44)GULLIKSSON.H., Shanwell A., Wikman.A., Reppucci.A.J., Sallander.S., Uden.A.M., Storage of platelets in a new plastic container.Vox.Sang. (61), 165-170, 1991.
- (45)WORLD HEALTH ORGANIZATION (IPCS). Environmental Health criteria 131, Diethyl-hexyl phthalate. WHO, Genva. 1992.
- (46)RHODES.C., et al. Comparative pharmacokinetics and subacute toxicity of di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) and rats and marmosets : extrapolation of effects in rodents to man. Environ Health Perspect (65), 299-308,1986.
- (47)KLUE,W., et al. The carcinogenicity of dietary di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) ou (DOP) in fischer - 344 rats and B6C3F1 mice. J. Toxicol Environ Health (10), 797-815,1982.
- (48)BUECHE,F., Physical properties of Polymers. Interscience Publishers, New York, London 86-111, 1962.
- (49)CARMEN,R., - The selection of plastic materials for blood bags. Trnsfusion medicine reviews, VII : 1 - 10 , 1993.
- (50)AUBUCHON,B.J.P., ESTEP,T.N., DAVEY, R.J., - the efect of plasticizer Di-2-ethylhexyl phthalate on the survival of stored RBCS. Blood, 54 : 280 - 84, 1979.

- 
- (51)AUTIAN,J., - Toxicity and health threats of phthalate esters: review of the literature. Environ. Health pespect, 4 : 3 - 26, 1973.
- (52)HÖGMAN,C.F., VERDIER,DE C.H., ERIKSSON, L., SANDHAGEN,B. Effects of oxygen and mixing on red cells stored in plastic bags at + 4oC. Biomed. Biochem. Acta 46 : 290 - 94, 1987.

UNICAMP  
BIBLIOTECA CENTRAL  
SECÃO CIRCULANTE