

SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE HIDROGÉIS HÍBRIDOS BASEADOS EM ALGINATO, GOMA ARÁBICA E MICROESFERAS DE SÍLICA, PARA APLICAÇÃO NA LIBERAÇÃO CONTROLADA E SUSTENTADA DE FÁRMACOS

Eduardo Lennyn dos S. Campos (PIBIC/CNPq/FA/UEM), Marcos Rogério Guilherme (Co-Orientador), Adley Forti Rubira (Orientador), e-mail: ra96130@uem.br

Universidade Estadual de Maringá / Centro de Ciências Exatas/Maringá, PR.

Ciências Exatas e da Terra / Química

Palavras-chave: Hidrogéis híbridos, alginato de sódio, liberação controlada de fármacos.

Resumo:

Neste trabalho foram sintetizados hidrogéis baseados em polissacarídeos (alginato - AlgAcAm, e goma arábica e alginato - GomaAlg) e microesferas de sílica para liberação controlada de fármacos. Os hidrogéis e materiais de partida foram caracterizados pelas técnicas espectroscópicas de FTIR e RMN ¹H, e microscopias eletrônicas de varredura (MEV) e transmissão (MET). A sensibilidade aquosa dos hidrogéis sintetizados foi estudada por meio de ensaios de intumescimento dos mesmos em diferentes pHs. Ambos os hidrogéis mostraram-se pH-responsivos, sendo que o hidrogel GomaAlg apresentou-se potencialmente aplicável na liberação controlada e sustentada de fármacos.

Introdução

A crescente necessidade de dispositivos de liberação de fármacos que supram as dificuldades encontradas nas vias de administração comuns tem motivado o desenvolvimento de vários tipos de hidrogéis (REDDY, 2010). Os hidrogéis são redes tridimensionais (3D) de polímeros hidrofílicos reticulados química ou fisicamente, capazes de absorver grande quantidade de água ou fluidos biológicos sem que sua estrutura polimérica seja dissolvida no líquido (HENNINK, 2002). Dentre os polímeros investigados para a síntese de hidrogéis, os polímeros naturais têm se destacado por possuir propriedades motivadoras, sobretudo, para o desenvolvimento de biomateriais (LIMA-TENÓRIO, 2015).

Uma das formas de se constituir um sistema de liberação controlada é através da inclusão de nanopartículas em dispositivos poliméricos. Essas partículas, seja na escala nanométrica ou micrométrica, têm sido utilizadas em várias aplicações médicas. Aos hidrogéis obtidos a partir da adição de partículas inorgânicas dá-se o nome de hidrogéis híbridos. Essas partículas

são responsáveis pela maior resistência e hidrofiliidade das cadeias do material obtido.

Este trabalho tem como objetivo a síntese e caracterização de hidrogéis híbridos baseados em Goma arábica, alginato de sódio e sílica, para a liberação controlada e sustentada de fármacos.

Materiais e métodos

Para a síntese dos hidrogéis, o alginato de sódio e a goma arábica foram modificados com metacrilato de glicidila (GMA) em pH 3.5 e 10 respectivamente, ambos por 24 horas à 55 °C. Essa etapa é importante para adicionar grupos vinílicos aos polissacarídeos e torná-los reativos frente à reação de polimerização radicalar. As microesferas de sílica foram preparadas pelo método Stöber (IBRAHIM, 2010) e, em seguida, funcionalizadas com viniltriétoxissilano (VTS), para posterior reticulação com as cadeias poliméricas do hidrogel. Foram sintetizados dois hidrogéis. Um dos hidrogéis, baseado em alginato modificado, acrilato de sódio, acrilamida e microesferas de sílica (vinil-SiO₂), foi denominado "AlgAcAm". O outro, baseado em goma arábica modificada, alginato modificado, dimetilacrilamida e microesferas de sílica (vinil-SiO₂) foi denominado "GomaAlg". A sensibilidade aquosa dos hidrogéis foi estudada pela imersão de amostras de massa conhecida em soluções de pH 2, 7 e 10, termostáticas à 25 °C. Em intervalos de tempo conhecidos, as amostras foram pesadas, retirando-se previamente o excesso de água das mesmas.

Resultados e Discussão

A reação de grupos hidroxila com GMA pode ocorrer de duas maneiras distintas na modificação do alginato de sódio: por meio da abertura do anel epóxido do GMA, e/ou transesterificação, ambas com ataque nucleofílico à hidroxila do polissacarídeo. Em pH ácido, a reação de abertura é favorecida, podendo ocorrer em dois carbonos diferentes do anel, gerando assim, dois isômeros, o 3-metacrilóil- 1-gliceril éter de alginato e 3-metacrilóil-2- gliceril. Através da observação espectros FTIR foi possível observar o aparecimento de bandas características do GMA, em 1612 cm⁻¹ e 1416 cm⁻¹ referentes, respectivamente, ao estiramento assimétrico e simétrico do grupo carbonila; além de uma banda entre 1200 e 1100 cm⁻¹ que é atribuída ao estiramento C-O de ésteres., Figura 1 (a), confirmando a reação de modificação. No caso da goma arábica, existem duas possibilidades de reação por abertura de anel epóxido do GMA, com grupamentos carbonilas e hidroxilas, podendo resultar em éster ou éter. A reação também pôde ser evidenciada a partir dos espectros de FTIR, onde foi observada uma banda vibracional em 1715 cm⁻¹, atribuída a grupos carbonílicos, que provavelmente foram incorporados ao polissacarídeo graças a molécula de GMA, e uma pequena alteração na região de 1630 cm⁻¹ provavelmente de grupos vinílicos, sabendo que goma arábica ambos os

grupamentos podem reagir (Hidroxilas e Carbonilas) e observando as bandas do FTIR evidenciou-se a reação.

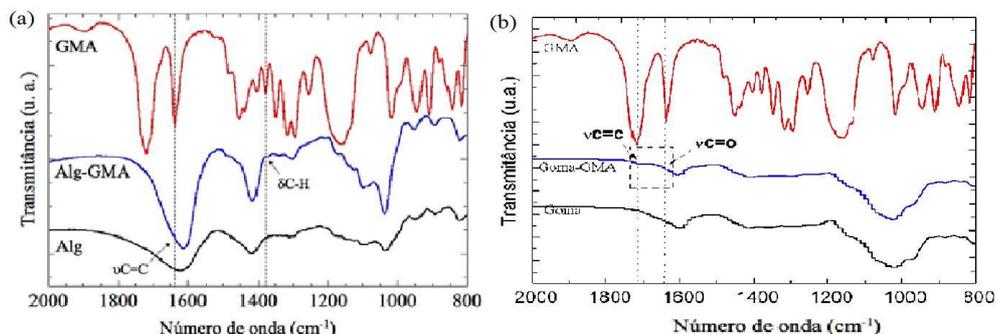


Figura 1 – Espectro de FTIR das modificações do Alginato e Goma arábica

Os hidrogéis foram intumescidos em diferentes pH, à 25 °C (AlgAcAm) ou 37 °C (GomaAlg), para determinação do perfil de intumescimento. Como se pode observar na Figura 2, os hidrogéis obtidos são pH-responsivos (maior ou menor grau de intumescimento, dependendo do pH do meio), podendo ser potencialmente aplicáveis na liberação controlada e sustentada de fármacos. Por outro lado, podemos destacar também que em algumas formulações do hidrogel AlgAcAm, os mesmos intumesceram mais de 90 vezes em relação a sua massa inicial, apresentando um perfil de hidrogel superabsorvente. Os experimentos foram realizados a 25°C e desta forma este hidrogel podem ser aplicáveis no tratamento de efluentes em temperatura ambiente (remoção de corantes), por exemplo.

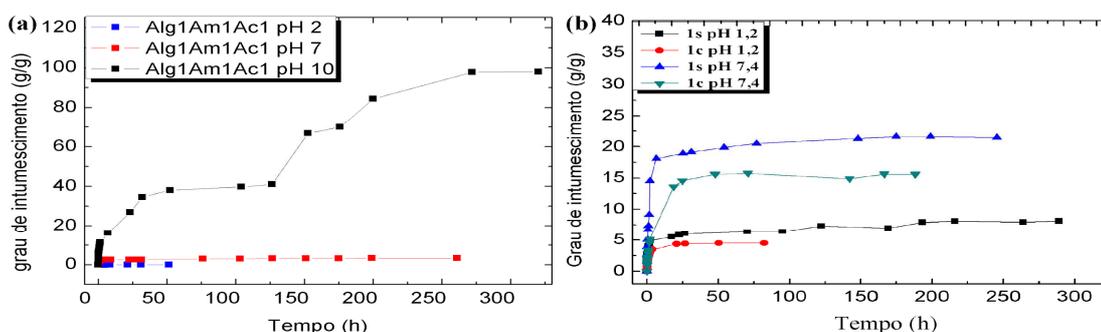


Figura 2 – Grau de intumescimento dos hidrogéis (a) AlgAmAc e (b) AlgGoma.

Imagens de microscopia eletrônica de varredura foram obtidas para os hidrogéis GomaAlg, intumescidos em diferentes pH, e estão apresentadas na Figura 3. O índice “1c” na figura indica formulação contendo sílica, enquanto o “1s” indica hidrogel sem adição de sílica.

Ambas as amostras apresentam morfologia porosa. As imagens de MEV foram obtidas dos hidrogéis liofilizados após serem intumescidos em água até o equilíbrio. Considerando que a porosidade é uma característica morfológica dos hidrogéis, pode-se destacar que a morfologia do hidrogel

intumescido foi preservada. Os poros estão relacionados com o transporte de moléculas de água por meio do hidrogel. O movimento inicial do líquido através dos espaços é devido á menor atividade de água em seu interior.

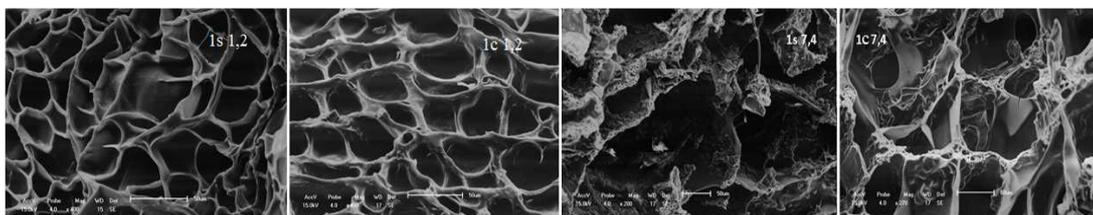


Figura 3 – Microscopia eletrônica de varredura dos hidrogéis GomaAlg após equilíbrio de intumescimento em pH 1,2 e 7,4 contendo (“1c”) ou não contendo (“1s”) sílica em sua formulação.

Conclusão

Foram estudados os perfis de intumescimento dos hidrogéis obtidos, sendo que ambos se apresentaram pH-responsivos. Além disso, observou-se que o hidrogel AlgAcAm apresentou perfil de intumescimento característicos de hidrogel superabsorvente, sendo potencialmente aplicável no tratamento de efluentes, por exemplo. Já o hidrogel GomaAlg apresentou interessante perfil de intumescimento, com potencial aplicação na liberação controlada e sustentada de fármacos. Ensaios de liberação e citotoxicidade serão finalizados de forma a confirmar as observações obtidas neste estudo.

Agradecimentos

À Universidade Estadual de Maringá, e à CAPES, Fundação Araucária e CNPq pelo apoio financeiro.

Referências

HENNINK, W. E.; VAN NOSTRUM, C. F. Novel crosslinking methods to design hydrogels. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 54, n. 1, p. 13-36, 2002.

IBRAHIM, I. A.; ZIKRY, A.; SHARAF, M. A. Preparation of spherical silica nanoparticles: Stober silica. **J. Am. Sci.**, v. 6, n. 11, p. 985-989, 2010.

LIMA-TENÓRIO, M. K. et al. Hydrogel nanocomposite based on starch and Co-doped zinc ferrite nanoparticles that shows magnetic field-responsive drug release changes. **Journal of Molecular Liquids**, v. 210, p. 100-105, 2015.

REDDY, P. D.; SWARNALATHA, D. Recent advances in novel drug delivery systems. **International Journal of PharmTech Research**, v. 2, n. 3, p. 2025-2027, 2010.