

DESENVOLVIMENTO DE BIOHIDROGÉIS CONTENDO NANOESTRUTURAS PARA LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS

Gabrielly Mansano Santos (PIBIC/CNPq/FA/Uem), Andrelson Wellington Rinaldi (Orientador), e-mail: andrelson.rinaldi@gmail.com

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

Ciências exatas e da Terra/Química

Palavras-chave: Hidrogel, MCM-41, *Burst release*.

Resumo:

Neste trabalho foram sintetizados hidrogéis baseados em goma arábica e MCM-41 modificada com eugenol para liberação controlada de fármacos. As propriedades dos hidrogéis podem ser melhoradas através da inserção de material inorgânico em sua matriz, promovendo o desenvolvimento de materiais que apresentem liberação de fármaco prolongada. Os materiais mesoporosos foram sintetizados e posteriormente caracterizados por FTIR, enquanto a modificação da goma arábica com glicidil metacrilato foi caracterizada por RMN de H^1 . Testes iniciais com diferentes composições dos hidrogéis foram realizados, e avaliou-se a capacidade de intumescimento, tempo de equilíbrio e propriedades mecânicas.

Introdução

A necessidade de encontrar uma alternativa que mantenha a concentração de fármaco na faixa terapêutica de administração tem motivado o desenvolvimento de novos tipos de Hidrogéis. Hidrogéis consistem em redes reticuladas a partir de polímeros hidrofílicos entrecruzados que possuem a capacidade de absorver e reter água sem que sofram dissolução (HOARE, 2008).

A utilização de hidrogéis em sistemas de liberação controlada de fármacos aumentou consideravelmente devido às características intrínsecas do material como excelente biocompatibilidade, baixa toxicidade, hidrofiliidade e capacidade de se assemelhar a sistemas naturais. Entretanto, devido a sua fraca resistência mecânica e tenacidade, ocorre uma alta taxa de liberação de fármaco no início do processo, o efeito *burst release*.

Uma alternativa para o controle desse fenômeno é a incorporação de materiais inorgânicos na matriz polimérica do hidrogel, que atua no aumento da rigidez do material e na criação de barreiras adicionais para a difusão dos fármacos, como, por exemplo, materiais mesoporosos de sílica, uma vez que apresentam alta biocompatibilidade e elevada área específica (MELO, 2018)

Materiais e métodos

Utilizou-se no desenvolvimento dos materiais, brometo de cetiltrimetilamônio (CTAB, 99%), tetraetilortosilicato (TEOS, 98%), eugenol (99%), glicidil metacrilato (GMA,

98%), 3-cloropropil trietoxisilano (CPTMS, 97%), hidroxietilmetacrilato (HEMA, 97%), etanol (99%), acrilamida, acrilato de sódio, hidróxido de amônio (30%), tolueno (98,5%), xileno (98,5%), ácido clorídrico (HCl) de procedência Sigma-Aldrich e persulfato de sódio de procedência Fmaia. Goma arábica ($M_w = 220.000-300.000$ Da extraído da árvore de acácia). Os reagentes foram utilizados sem prévia purificação.

Materiais inorgânicos

Para a síntese da MCM-41(VIEIRA, 2013), adicionou-se 2,0 g de CTAB em 120 mL de água destilada e a solução foi mantida sob agitação com auxílio de uma barra magnética por 30 min. Em seguida, 10 mL de TEOS foi adicionado e após 5 min, acrescentou 9,0 mL de solução 25% (v/v) de amônia. O recipiente foi vedado e mantido sob agitação durante 12 h. O produto foi filtrado e lavado com álcool etílico e água destilada. O produto foi seco em uma estufa a 100°C por 12 h, seguido de calcinação a 550°C por 5 h.

Posteriormente, realizou-se a modificação da MCM-41 com CPTMS, para isso foi adicionado 4,0 g de MCM-41 calcinada em 70 mL de tolueno. A solução foi mantida em banho ultrassônico por 5 min, após esse período foi adicionado 2,89 mL de CPTMS e mantido sob refluxo a 110°C por 6 h. O precipitado foi lavado com etanol e mantido à vácuo por 24 h para a retirada de solvente remanescente.

A última etapa consistiu na modificação da MCM-41 cloro com eugenol. Para tal, adicionou-se 2 g de MCM-41-cloro em 60 mL de xileno, a solução foi solubilizada com auxílio de um banho ultrassônico por 5 min. Após a solubilização, a reação foi mantida sob agitação e refluxo sob atmosfera inerte por 1 h a 140°C. Por fim, adicionou-se 1,0 g de eugenol e a reação foi mantida por 24 h. O precipitado foi filtrado e lavado com xileno e mantido à vácuo por 48 h.

Hidrogéis

Para promover a síntese dos hidrogéis e hidrogéis híbridos, primeiramente foi realizado a modificação de GA com GMA. Nesta etapa, foi adicionado 5,0 g de goma arábica em 150 mL de água destilada sob agitação até homogeneização. O pH foi ajustado para 3,5 utilizando solução 0,1 molL⁻¹ de HCl. Em seguida, adicionou-se 3,25 mL de GMA sob agitação vigorosa a 60°C por 24 h. O produto foi precipitado utilizando 750 mL de acetona, lavado com água destilada e liofilizado por 24 h.

O hidrogel é composto por GA modificada com GMA, HEMA e acrilamida e no hidrogel híbrido foi adicionado a MCM-41 eugenol. As quantidades adicionadas de cada reagente são apresentadas na Tabela 1. Após a solubilização dos componentes, aumentou-se a temperatura até 60°C e foi adicionado 25 mg de persulfato de sódio.

Resultados e Discussão

O material mesoporoso sintetizado (MCM-41) e suas duas modificações, com CPTMS e eugenol, foram caracterizadas pela técnica de FTIR. Os espectros obtidos para cada síntese estão ilustrados na Figura 1 (a). As bandas características da MCM-41 encontram-se em 3240 cm⁻¹, referente à vibração de alongamento de hidroxila, a banda em 1632 cm⁻¹ é atribuída ao estiramento C=O e a região entre

1241 e 1090 cm^{-1} corresponde à vibração de alongamento assimétrica Si-O-Si. Todas as bandas correspondentes foram encontradas nos três espectros, sendo um indicativo do êxito da síntese, assim como, da preservação da estrutura deste material após as modificações.

Foram observadas duas bandas adicionais no espectro da MCM-41 Eugenol, nas regiões de 1610 e 1514 cm^{-1} , características do estiramento C=C típico de anéis aromático do eugenol, sendo um indicativo da inserção deste grupamento no material de partida.

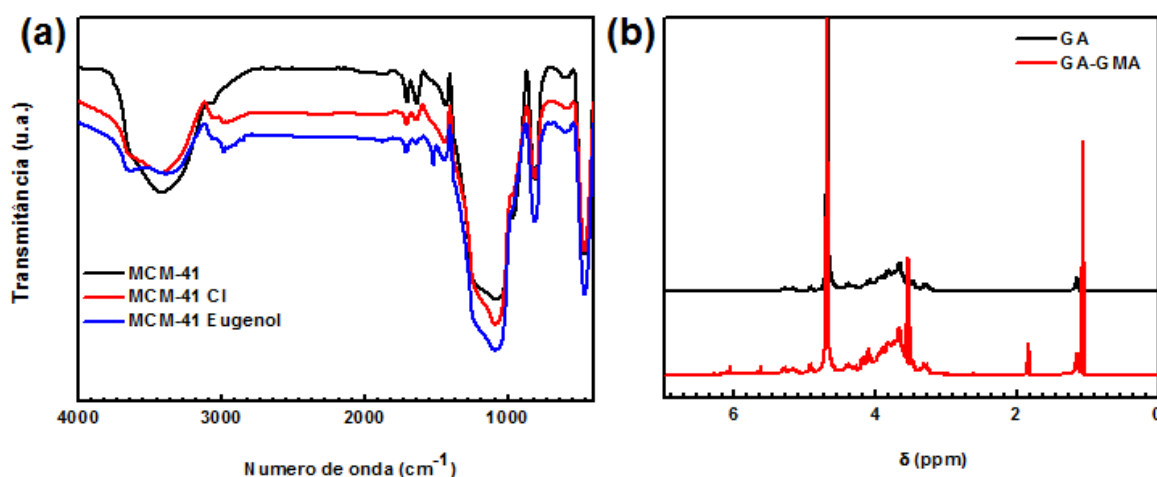


Figura 1 – Espectros de (a) FTIR dos materiais MCM-41, MCM-41 Cl e MCM-41 Eugenol (b) RMN H^1 de GA e GA-GMA.

A evidência de modificação da goma arábica com GMA está ilustrada na Figura 1 (b) que compara ambos espectros de RMN de H^1 . A presença de deslocamentos químicos em δ 6.05 ppm e δ 5.63 ppm são atribuídos a hidrogênios ligados a carbono vinílico (C=C) e em δ 1,82 há um deslocamento característico de hidrogênio de grupamentos metílicos. Estes sinais são característicos dos grupos presentes na estrutura do GMA.

Realizou-se a variação da composição do hidrogel a fim de determinar a quantidade de reagente adequada para a síntese, como demonstrado na Tabela 1.

Tabela 1. Quantidades de GA-GMA, HEMA, acrilamida e acrilato de sódio utilizadas para a síntese dos hidrogéis.

Hidrogéis	GA-GMA (g)	HEMA (g)	Acrilamida (AAm) (g)	Acrilato (NaAc) (g)
1	0,25	0,50	0,50	
2	0,50	0,25	0,50	
3	0,50	0,50	0,50	
4	0,50	0,50		0,50
5	0,75	0,25	0,25	
6	0,75	0,50	0,25	
7	0,75	0,50		0,25

Os materiais foram submetidos a análises de intumescimento e tempo de equilíbrio em soluções tampão e pH 3,5 e 7,4, resultados apresentados na Figuras 2(a) e 2(b) respectivamente. No que tange às propriedades mecânicas determinou-se o módulo de Young (Figura 2(c)) e a tenacidade dos materiais.

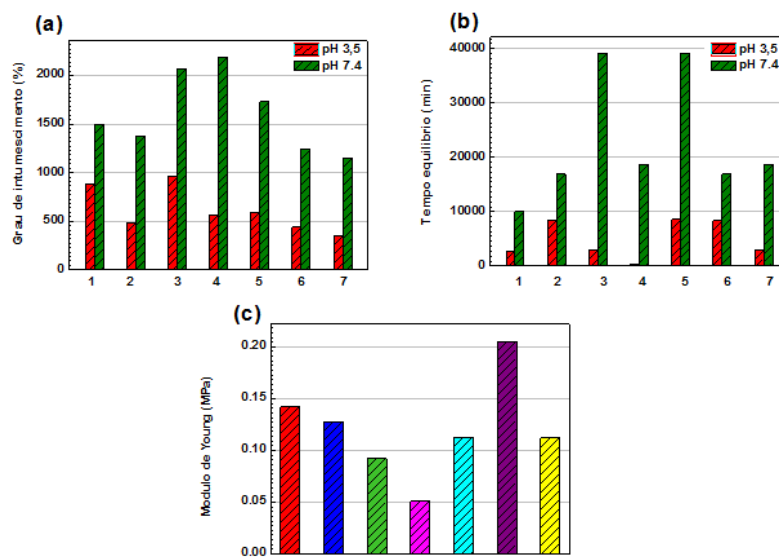


Figura 2 – (a) Grau de intumescimento, (b) Tempo de equilíbrio em solução tampão em pH 3,5 e 7,4 e (c) Valores calculados de módulo de Young dos hidrogéis 1 a 7.

Conclusões

Os materiais inorgânicos foram sintetizados e caracterizados com êxito, confirmando a substituição do grupo cloroalquil pelo eugenol. Os hidrogéis modificados com a MCM-41 eugenol foram submetidos a testes de intumescimento, tempo de equilíbrio e propriedade mecânica. Os resultados se mostraram promissores para controlar o *burst release*.

Agradecimentos

A CAPES/CNPq, ao Laboratório de Química de Materiais e Sensores (LMSen), ao grupo Rinaldi Research Group e ao meu orientador Andreelson Wellington Rinaldi.

Referências

- HOARE, T. R. *et al.* Hydrogels in drug delivery: Progress and challenges. **Polymer**, v. 49, p.1993-2007, 2008.
- MELO, B., *et al.* Cellulose nanowhiskers improve the methylene blue adsorption capacity of chitosan- g -poly(acrylic acid) hydrogel. **Carbohydrate Polymers**, v. 181, p.358-367, 2018.
- VIEIRA, E. G. Synthesis and characterization of 3-[(thiourea)-propyl]-functionalized silica gel and its application in adsorption and catalysis. **New Journal of Chemistry**, v. 37, p. 1933-1943, 2013.