

DESENVOLVIMENTO DE BIOMATERIAIS AUTO-REGENERATIVOS A PARTIR DE POLÍMEROS NATURAIS

Isabela Batistella Regodanso (PIBIC/CNPq/FA/Uem); Marcos Rogério Guilherme (Coorientador), Andrelson Wellington Rinaldi (Orientador),
e-mail: awrinaldi@uem.br;

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

Ciências Exatas e da Terra / Química / Química Inorgânica

Palavras-chave: liberação de fármacos, hidrogéis, auto-cura, *self healing*.

Resumo:

Materiais que apresentam propriedades moduláveis, como os hidrogéis, são objetivo de incessante busca no meio científico. Sendo um dos maiores desafios da área a obtenção de materiais que apresentem propriedades auto-regenerativas intrínsecas, para serem aplicadas em tecidos vivos. A auto-regeneração é definida como a capacidade de um material em restaurar a normalidade frente a danos, além de restaurar as características mecânicas. Desta forma, a presente proposta vem no sentido de desenvolver hidrogéis com alta capacidade auto-regenerativa, propriedades mecânicas evidentes e biocompatibilidade, visando a aplicação em engenharia de tecidos, associada à liberação controlada de fármacos.

Introdução

Estudos focados em biomateriais vem crescendo em território universal, com grande enfoque no desenvolvimento e aplicações de materiais biocompatíveis alternativos, principalmente os hidrogéis. Estes são compostos tridimensionais constituídos de polímeros hidrofílicos, capazes de absorver água ou fluidos biológicos. Por possuírem tendência de dilatação, são extremamente benéficos na área da medicina regenerativa, uma vez que, em condições biológicas, assemelham-se muito ao tecido natural do organismo vivo, e podem contribuir, também, com a liberação controlada de fármacos, (Lima, 2018).

O desenvolvimento de biomateriais a partir de polímeros naturais como o quitosana- polissacarídeo obtido pela hidrólise alcalina da quitina, presente no exoesqueleto de crustáceos e insetos (Song, 2019), é uma opção interessante para a aplicação em dispositivo auto-regenerativo, pelo fato de o material ser biodegradável, atóxico e, principalmente, por assemelhar-se ao sistema biológico do organismo humano; fatores que favorecem ainda a liberação controlada de fármacos. Porém, para obter-se um hidrogel com capacidade auto-regenerativa eficaz, com potencial aplicação, faz-se necessário o desenvolvimento de processos de modificação dos reagentes,

assim como a otimização do processo reacional, pois associado a essas sínteses estão as propriedades finais dos materiais, como propriedades mecânicas, grau de intumescimento, pH ótimo, entre outros.

As estratégias para preparo de hidrogéis com propriedades auto-regenerativas podem ser divididas em duas categorias: (i) ligações não-covalentes (reticulação física) e (ii) ligações covalentes dinâmicas (reticulação química); e ainda são vastamente exploradas visando melhorias nas propriedades e respostas dos materiais. O grupo das ligações não-covalentes inclui ligações hidrofóbicas, ligações de hidrogênio, ligações iônicas, etc. Já as ligações covalentes dinâmicas compreendem as ligações de imina, ligações hidrazona, reações de Diels-Alder, ligações dissulfetos, etc. Em ambos os sistemas, as dissociações e recombinações dinâmicas das ligações conferem, aos hidrogéis um auto-regeneração.

A **Figura 1** ilustra como um hidrogel auto-regenerativo recupera a forma original após a liberação da força de compressão. O mecanismo de auto-regeneração está associado ao equilíbrio dinâmico de interações moleculares e requer uma “fase móvel” para iniciar o processo de auto-cura.



Figura 1. Imagens que ilustram a forma como o hidrogel auto-regenerativo sustenta alta compressão e recupera forma original após a liberação da tensão.

Vale ressaltar que as propriedades mecânicas pobres dos hidrogéis têm limitado aplicações que requerem estabilidade duradoura (estáveis com o tempo). Para produzir hidrogéis com propriedades mecânicas satisfatórias e com capacidade de auto-regeneração, é imprescindível o desenvolvimento de novas alternativas, como rotas de modificação de materiais com o intuito primordial de obtenção de hidrogéis que atendam às necessidades supracitadas.

Diante disso, a proposta apresentada neste projeto é uma alternativa atraente, pois vislumbra a obtenção de materiais com caráter auto-regenerativo, com propriedades mecânicas aperfeiçoadas, com grandes potenciais de aplicação na engenharia de tecidos. Ressaltando ainda que o fenômeno da auto-regeneração está diretamente relacionado ao processo

da liberação controlada de fármacos, potencializando a importância do material.

Materiais e métodos

Carboxilação da quitosana

O processo de carboxilação da quitosana foi atingido após série de procedimentos. Inicialmente, foram dispersos 2,50 g de quitosana em 65,0 mL de solvente apropriado. A mistura foi deixada sob agitação magnética pelo tempo necessário para que ocorra a solubilização. Em seguida, uma nova solução foi preparada misturando-se 6,00 g de ácido monocloroacético em álcool até completa dissolução do ácido. O pH dessa solução foi ajustado com solução de NaOH 40%, obtendo-se pH ~ 9,0. Sequencialmente, 17,0 mL dessa solução foi transferida para a solução inicial de quitosana, ainda sob agitação magnética constante. Essa mistura reacional foi deixada reagindo por 3 h. Passado o tempo, o produto foi filtrado, lavado com metanol e neutralizado com ácido acético. Por fim, o produto foi lavado com etanol e seco, à temperatura ambiente.

Modificação da quitosana carboxilada com GMA

A modificação da quitosana foi realizada adicionando-se, lentamente, 1,00 g de quitosana carboxilada em 40,0 mL de água deionizada. Essa mistura preparada foi deixada sob agitação magnética, até a solubilização da quitosana. Após a solubilização completa, foi adicionado 0,70 mL de GMA (glicidilmetacrilato). A nova mistura foi aquecida a 60°C, por um período de 24 h. Após este período, adicionou-se 0,10 mL de dimetilacrilamida, 0,10 g de alyl e 0,10 g do iniciador (persulfato de sódio).

Síntese do hidrogel à base de quitosana

Após a modificação com GMA, a mistura foi deixada em contato com luz ultravioleta por 20 min, estimulando a formação do hidrogel desejado. O material obtido foi avaliado, empregando técnicas diferentes, quanto à propriedades mecânicas, intumescimento, etc.

Resultados e Discussão

A modificação da quitosana com GMA foi realizada e a mistura foi precipitada com acetona (**Figura 2A**). Tal precipitado foi seco à temperatura ambiente, obtendo a aparência ilustrada pela **Figura 2B**.

A **Figura 3 (A)** apresenta uma imagem do hidrogel recém preparado e cortado ao meio, e na **Figura 3 (B)** pode-se observar a imagem do gel após a regeneração, as setas em vermelho indicam a região que havia sido cortado. Vale destacar que é possível observar na **Figura 3 (A e B)** a regeneração completa. Os resultados iniciais observados para estes materiais são promissores e nos permite propor abrangência na aplicação dos mesmos.

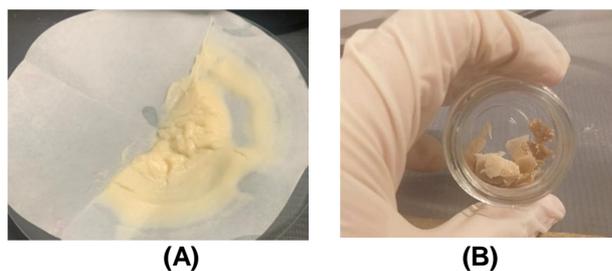


Figura 2 – Foto da quitosana obtida após a modificação **(A)**, e quitosana após passar pelo processo de secagem **(B)**.

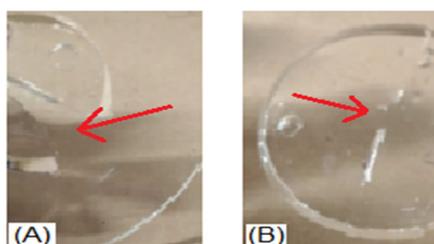


Figura 3 – **(A)** Foto do hidrogel pós síntese e cortado ao meio. **(B)** após o processo de regeneração.

Conclusões

A partir dos resultados observados nos ensaios desenvolvidos, tem-se evidências da inserção de GMA na estrutura da quitosana, fato que foi corroborado com a formação dos hidrogeis. Vale destacar que após os primeiros testes para regeneração dos materiais, os resultados se mostraram promissores, uma vez que foi possível observar a regeneração da região que sofreu ruptura.

Agradecimentos

Ao PIBIC/UEM, ao CNPq e ao grupo de pesquisa Rinaldi Research Group.

Referências

Lima, H. H. C.; Kupfer, V. L.; Moisés, M. P.; Guilherme, M. R.; Rinaldi, J. C.; Felisbino, S. L.; Rubira, A. F.; Rinaldi, A. W. Bionanocomposites based on mesoporous silica and alginate for enhanced drug delivery. **Carbohydrate Polymers**, 196 (2018) 126- 134.

Song, R.; Zheng, J.; Liu, Y.; Tan, Y.; Yang, Z.; Song, X.; Yang, S.; Fan, R.; Zhang, Y.; Wang, Y.; A natural cordycepin/chitosan complex hydrogel with outstanding self-healable and wound healing properties. **International Journal of Biological Macromolecules** 134 (2019) 91-99.