

## APLICAÇÃO DE MATERIAIS HÍBRIDOS NA LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS

Rayla Aparecida de Barros Chichinelli (PIBIC), Marcos Rogério Guilherme (Coorientador), Andrelson Wellington Rinaldi (Orientador). E-mail: awrinaldi@uem.br

Universidade Estadual de Maringá, Centro de Ciências Exatas, Dep. de Química, Rinaldi Research Group. Maringá, PR.

### Química – Química Inorgânica/Materiais

**Palavras-chave:** Materiais híbridos; hidroxiapatita; alginato.

### RESUMO

Hidrogeis possuem elevado potencial para aplicação na biomedicina e no desenvolvimento de materiais “inteligentes”, como por exemplo, na entrega de fármacos, em processos de separação, imobilização de proteínas e em diagnóstico de doenças específicas. Entretanto, os hidrogeis possuem baixa estabilidade mecânica, o que compromete suas aplicações. Para tanto, o presente trabalho apresenta os resultados do processo de modificação e síntese de hidrogeis, constituídos a partir de alginato modificado, suas caracterizações e a aplicação destes géis contendo também hidroxiapatita tornando-o um material híbrido. Vale destacar que a presença das partículas inorgânicas no hidrogel, proporciona um aumento nas propriedades mecânicas além de promover um aumento no tempo de intumescimento.

### INTRODUÇÃO

Hidrogeis são compostos tridimensionais formados por ligações covalentes entre polímeros hidrofílicos e seus constituintes. Por serem biocompatíveis, atóxicos, e por não apresentarem danos para o meio ambiente, adquirem diversas funções, como agente carreador de fármacos e bioativos, adsorção e liberação controlada de componentes químicos e água, podendo ser amplamente utilizado na agricultura, medicina, sensores, entre outros. Vale destacar que na área de saúde, o mesmo já vem sendo estudado *in vitro*, em organismos vivos de animais; indústria alimentícia e também para questões ambientais, como adsorção de metais pesados e de corantes em ambientes aquáticos<sup>[1,2]</sup>.

### MATERIAIS E MÉTODOS

#### *Síntese dos materiais*

A modificação do alginato se deu a partir da mistura de alginato e glicidil metacrilato em água. O pH da solução foi ajustado para pH 3,5 adicionando HCl e durante a condução do estudo, foi avaliado um potencial maior de modificação em pH 10,5. O procedimento se deu da seguinte forma. Solubilizou-se 1,0 g de alginato em 35,0 mL de água deionizada, para tanto, a solução foi mantida a 60°C e agitação constante em chapa de aquecimento magnética por um período de 4 horas. Após a solubilização total do ácido algínico o pH da solução foi ajustado para 3,5 com o auxílio de solução de HCl 1,0 M. Em seguida, foi adicionado 0,5 mL de GMA a solução que foi mantida sob agitação constante e temperatura pelo período de 24 h.

#### *Síntese da hidroxiapatita*

A obtenção da hidroxiapatita (HAp) se deu por meio do método adaptado de acordo com Santos *et al.*, (2005). Desta maneira, gotejou-se (~1 gota/min) de uma solução de  $H_3PO_4$  0,3 mol.L<sup>-1</sup> em uma solução  $Ca(OH)_2$  (0,5 mol.L<sup>-1</sup>), para o desenvolvimento deste processo. A HAp foi funcionalizada com 3-metacriloxipropiltrimetoxisilano sendo obtido da seguinte forma: uma mistura de 9,0 g de hidroxiapatita e 36,0 mL de 3-metacriloxipropiltrimetoxisilano em 100 mL de tolueno previamente tratado com sílica (Zeolita A). A mistura reacional foi mantida em um sistema de refluxo em atmosfera inerte (N<sub>2</sub>) a uma temperatura de 60°C por 24 h com agitação magnética vigorosa, e posteriormente caracterizada. A metodologia foi adaptada da literatura<sup>[3]</sup>.

#### **Síntese do hidrogel de alginato modificado e Hap**

O material previamente modificado<sup>[4]</sup> foi dissolvido água e avaliou-se razões m/m<sub>(g)</sub> das espécies alginato modificado e HAp, conforme consta na Tabela 1.

**Tabela 01 – Constituintes dos hidrogéis**

Gel	Alginato - Modificado(g)	HAp- Modificada (g)
1	0,25	0
2	0,5	0
3	0,75	0
4	1,0	0,1
5	0,5	0,015
6	0,5	0,025
7	0,5	0,0075

8	0,5	0,05
---	-----	------

De forma geral, os constituintes foram solubilizados em meio aquoso e a reação se deu a partir da adição de persulfato de sódio.

Os materiais após serem modificados ou sintetizados foram caracterizados, o que evidenciou a efetividade da reação de modificação. A espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier, método por ATR foi empregado.

Além disso, os materiais foram submetidos aos ensaios de intumescimento com a finalidade de avaliar o comportamento no meio.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

As modificações foram avaliadas em pH ácido e alcalino, os resultados se mostraram mais promissores empregando a metodologia via alcalina. A reação por via alcalina proporcionou rendimentos superiores, acredita-se que, este fato pode ser atribuído às condições exploradas para se executar o experimento.

Após o processo de modificação e polimerização dos hidrogeis, os materiais foram submetidos às análises de FTIR, sendo que, a partir destes resultados, foi possível evidenciar a eficiência da reação de modificação do material.

O espectro de FTIR do alginato-GMA evidenciou a partir de bandas características de GMA, verificando-se que a modificação do alginato com GMA, foi efetiva, outro fato que corrobora com esta afirmação foi o fato, de formar hidrogeis com propriedades mecânicas satisfatórias. Vale destacar que a modificação foi revelada a partir das bandas na região entre  $1602 - 1650 \text{ cm}^{-1}$ , que pode ser atribuída ao agrupamento C=C, pertencente ao GMA. A Figura 01 apresenta uma foto do hidrogel recém sintetizado. Amostra que posteriormente seria utilizada no processo de intumescimento, propriedades mecânicas e liberação.

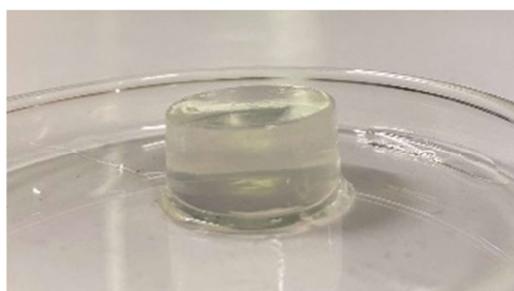


Figura 1 – Foto do hidrogel recém sintetizado.

Após obter efetivamente o hidrogel, os mesmos tiveram seus perfis de intumescimento avaliados. As curvas de intumescimento em diferentes pHs (2, 5 e 7), sugerem que a quantidade de água absorvida diminuiu com o aumento da concentração da quantidade de HAp no material. Acredita-se que este fato possa estar associado ao enrijecimento da cadeia, uma vez que aumentando a quantidade de HAp, está praticamente aumentando o ponto de contato na rede polimérica,

acarretando um aumento na densidade de cadeias, prolongando o tempo de intumescimento. Fato interessante, pois pode ser explorado principalmente para retardar a liberação o *burst release*, o que promove uma liberação mais lenta de fármacos, ou seja, esta observação abre caminho para novas pesquisas, no que tange à sistemas de liberação contendo sistemas semelhantes. Além disso, o aumento da quantidade de HAp no material provoca uma diminuição da elasticidade da rede polimérica tridimensional e dos espaços vazios que poderiam ser ocupados por água, fato que corrobora com a diminuição da capacidade de absorver água.

## CONCLUSÕES

Baseando-se nos resultados observados, foi possível evidenciar a partir de análises de FTIR a modificação do alginato. Foi possível observar a efetiva modificação na superfície do HAp, tornando-o apto a reagir com o polímero modificado. No que tange aos hidrogéis obtidos, observou-se a influência direta da HAp nas propriedades mecânicas dos hidrogéis. Observou-se que a inserção do HAp promove uma melhoria nas propriedades mecânicas, quando comparada aos materiais sem a presença da HAp. Da mesma forma, pode-se inferir, que a presença de HAp no material promove um intumescimento lento, assim como a liberação de espécies modelos. Acredita-se que a presença de HAp no meio promove um aumento de tortuosidade, tornando tanto o intumescimento quanto a liberação mais controlada.

## AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem aos órgãos de fomento Fundação Araucária, COMCAP - UEM, CNPQ e Rinaldi Research Group.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- DE LIMA, H. H. C. et al. Bionanocomposites based on mesoporous silica and alginate for enhanced drug delivery. *Carbohydrate Polymers*, v. 196, p. 126–134, 2018.
- 2- HOFFMAN, A. S. Hydrogels for biomedical applications. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 64, p. 18–23, 2012. DOI: 10.1016/j.addr.2012.09.010.
- 3- KUPFER, V. L. et al. Highly ordered SBA-16 with low nickel amount for enhanced adsorption of methylene blue. *Journal of Environmental Chemical Engineering*, v. 6, p. 3898–3906, 2018.
- 4- WANG, L. et al. Mussel-inspired multifunctional hydrogels with adhesive, self-healing, antioxidative, and antibacterial activity for wound healing. *ACS Applied Materials & Interfaces*,