

BIO-HIDROGÉIS DE COLÁGENO PARA LIBERAÇÃO CONTROLADA DE INSULINA

Fernanda Ferreira Prazeres de Lima (PIBIC), Andrelson Wellington Rinaldi (Orientador). Marcos Rogério Guilherme (Coorientador). 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: Colágeno, liberação, bio-hidrogel.

RESUMO

Hidrogéis são redes poliméricas reticuladas, com sistemas tridimensionais insolúveis em meio aquoso, porém que absorvem água em grande quantidade mantendo sua plenitude estrutural. A área de materiais desponta como uma alternativa na busca de resultados superiores, nesse contexto, os hidrogéis vêm ganhando destaque na indústria por apresentar vantagens na liberação de fármacos, indicando melhores resultados quando comparado a liberação convencional dos medicamentos no organismo.

A presente proposta visa o desenvolvimento, caracterizações desse material com a base polimérica de colágeno e aplicação na liberação controlada da insulina.

INTRODUÇÃO

Os hidrogéis são redes que possuem a estrutura reticulada por polímeros em sistemas tridimensionais. Possuem capacidade de absorver água e manter sua integridade estrutural (Hoffman, 2002). Hidrogéis são materiais promissores que podem ser aplicados em diversas vertentes, desde tratamento de água a sistemas de liberação controlada de fármacos no organismo (Lyra, 2007).

A insulina é o medicamento mais utilizado no tratamento da Diabetes, entretanto, a utilização do medicamento por via oral apresenta dificuldades, pois o organismo humano apresenta um ambiente gastrointestinal desfavorável, principalmente pela presença de ácidos fortes que podem desnaturar o medicamento (Zhang, 2022).

Tendo em vista a necessidade de desenvolvimento de materiais voltados para a resolução de problemas existentes, e neste caso, na área farmacológica, a área de Química de materiais possui grande importância na busca de alternativas para o alcance de resultados satisfatórios. A proposta do trabalho é sintetizar, caracterizar e aplicar um hidrogel de colágeno para a liberação controlada de insulina.

MATERIAIS E MÉTODOS

Modificação do colágeno (gelatina comercial)

Para a síntese do gel, foi realizada a modificação do polímero gelatina. Transferiu-se para um béquer de 50,0 mL, 0,3 g de gelatina, e adicionou-se 10,0 mL de H₂O destilada, esta solução permaneceu sob agitação constante por 30 min a temperatura controlada de 55°C. O pH ideal é de ~7,00, por isso, não foi necessário adicionar reagente para ajuste. Por fim, adicionou-se 100 µL de metacrilato de Glicidila (GMA), que permaneceu sob constante agitação e aquecimento por 24 h. Após este processo, obteve-se uma solução de gelatina modificada com GMA, chamada solução polimérica modificada (SPM).

Síntese do hidrogel carregado com o fármaco

Para a síntese do hidrogel, partiu-se de 10,0 mL da SPM, na qual foram adicionados 250 µL de dimetilacrilamida (DMA), 0,05g de Periodato de Potássio e 0,1 mL de Trimetilenodiamina. A solução permaneceu sob agitação constante, porém nesse momento a temperatura foi reduzida para 37°C. Posteriormente, foram adicionados 0,3 mL de Insulina e a solução foi transladada para uma lâmpada ultravioleta para promover a formação do hidrogel, que posteriormente foi caracterizado.

Caracterização dos materiais

Os materiais foram caracterizados por espectroscopia de infravermelho (Fourier), propriedades mecânicas, cinética de intumescimento.

Espectroscopia de FTIR: Os materiais foram caracterizados por espectroscopia na região do infravermelho utilizando o espectrofotômetro de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR), disponível na Universidade Estadual de Maringá. As análises foram realizadas pelo método de ATR, sendo que as leituras foram realizadas na entre 2000 a 600 cm⁻¹, res 2 cm⁻¹ e 128 var.

Ensaio de Propriedades Mecânicas: Os ensaios mecânicos foram realizados em um analisador de textura TAX.T2i, equipados com uma célula de carga de 5 kg. Os ensaios foram feitos por compressão dos hidrogéis a deformação de 1 mm. Sonda circular de 0,5 mm de diâmetro ajustada para descer sobre a superfície do hidrogel com velocidade de 2 mm s⁻¹. Os testes foram realizados com repetições e utilizando hidrogéis intumescidos com superfície de 10 cm².

Grau de intumescimento: O grau de intumescimento foi determinado para os hidrogéis pós-síntese. Os hidrogéis foram acondicionados em béqueres com 250 mL de solução tampão em diferentes pHs (4, 7 e 10) e mantidos a 25°C e 37°C. Para controlar a evolução do intumescimento, os hidrogéis foram removidos das soluções em períodos pré-determinados, retirando o excesso de solução e então pesados até massa constante.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O hidrogel foi sintetizado após a modificação do colágeno com GMA. Em seguida, foram realizadas análises de FTIR no polímero modificado (PM) e gel seco (GS), de acordo com a Figura 1. Também foi analisado o polímero puro (PP) para comparação, a fim de verificar se ocorreu a modificação. É possível perceber alterações nas regiões espectrais de 1200 cm^{-1} e 900 cm^{-1} comparando o polímero modificado com o polímero puro. Essa região apresenta bandas de CO, CC e quando ocorre a modificação com o GMA, elas desaparecem.

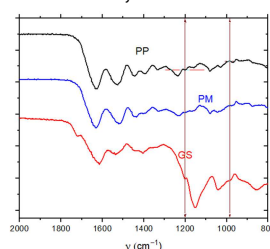


Figura 1: Espectros de FTIR dos materiais: PP, PM e GS

Quanto à análise das propriedades mecânicas, foi possível analisar que o hidrogel possui um caráter elástico, visto que apresenta valor de escoamento igual a 2411,8 Pa; integral do gráfico igual a 2454,4; resiliência no valor de 5919521,92 Pa e tenacidade igual a 40484258,1 Pa, conforme indicado na figura a seguir:

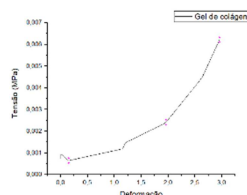


Figura 2: Ensaio mecânico do gel de colágeno

E quanto a análise de intumescimento do hidrogel a 25°C , a maior capacidade de absorção ocorreu em pH 7, enquanto o menor desempenho foi verificado em pH 10, conforme os dados apresentados na Figura 3.

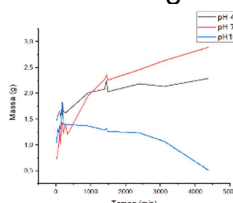


Figura 3 – Intumescimento do gel de colágeno a 25°C

Já em 37°C , a maior capacidade de absorção ocorreu em pH 4, enquanto o menor desempenho foi verificado também em pH 10, como apresentado na figura 4:

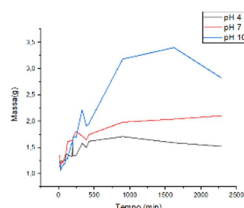


Figura 4– Intumescimento do gel de colágeno a 37°C

CONCLUSÕES

Os ensaios mecânicos revelam que a síntese do hidrogel com base polimérica de gelatina, forma um material com características elásticas, que possui maior poder de entumescimento em pH próximo de 4, a 37°C. Com isso, a liberação da insulina pode ocorrer de forma controlada, visto que o material protege o fármaco dos ácidos fortes presentes no estômago, mas também permite sua liberação vagarosa ao longo do tempo.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à COMCAP, UEM, DQI pela disponibilidade de equipamentos e espaço físico, ao Rinaldi Research Group, por disponibilizar consumíveis para execução da minha pesquisa.

REFERÊNCIAS

- F. ZHANG *et al.* **Dual crosslinking of folic acid-modified pectin nanoparticles for enhanced oral insulin delivery** Biomater. Adv. 2022
- LYRA, M. A., **Sistemas Matriciais Hidrofílicos e Mucoadesivos para liberação controlada de Fármacos**. Latin American Journal of Pjarmacy, pp. 787-793
- HOFFMAN, A. S. (2002). **Hydrogels for biomedical applications**. Advanced Drug Delivery Reviews 43, pp. 3–12.