DESENVOLVIMENTO DE DISPOSITIVOS INTELIGENTES PARA LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS

Danilo Augusto Fernandes Moura (PIBIC/CNPq), Samuel Wihby Sipoli (IC), João Matheus Franchi Rubim (PG), Marcos Rogério Guilherme (Coorientador), Andrelson Rinaldi (Orientador). E-mail: ra128809@uem.br.

Universidade Estadual de Maringá, Departamento de Química, Maringá, PR.

Área e subárea do conhecimento: Ciências Exatas e da Terra / Química.

Palavras-chave: Materiais poliméricos; Solventes; Modificação química.

RESUMO

O presente trabalho teve como objetivo desenvolver hidrogéis poliméricos capazes de intumescer em solventes. Visando futuras aplicações na liberação de compostos lipofílicos. Inicialmente, investigou-se a formação de matrizes a partir de blendas poliméricas oriundas a partir do “polímero A” e “polímero B” utilizando o método de reticulação química por aquecimento na presença de catalisador. No entanto, esses sistemas apresentaram instabilidade estrutural e degradação na presença de solventes. Para contornar essa limitação e atingir o intumescimento seletivo, a metodologia foi redirecionada para a modificação química dos materiais constituintes do gel (“polímero A” e “polímero B”) “agente modificante” (AM), seguida do processo de reticulação química, empregando para tanto o reagente denominado (RQ). As condições de síntese foram otimizadas variando-se diversos parâmetros como *e.g.* pH, concentração de catalisador e método de indução (térmica e radiação UV), estabelecendo-se formulações ideais para o sistema de interesse. Os ensaios de intumescimento demonstraram que os hidrogéis do “polímero A”, bem como suas replicatas de validação metodológica, alcançaram notável grau de intumescimento, preservando a integridade da rede tridimensional. A modificação estrutural do “polímero A” superou as limitações das blendas iniciais de “polímero A”/ “polímero B”, resultando em matrizes reprodutíveis e com alta afinidade por solvente, apresentando-se como uma plataforma promissora para o carreamento de princípios ativos pouco solúveis em água.

INTRODUÇÃO

Hidrogéis são redes poliméricas tridimensionais amplamente estudados para aplicações biomédicas, especialmente como sistemas de liberação controlada de fármacos (CALÓ; KHUTORYANSKIY, 2015; GAJRA et al., 2012). A maioria das matrizes desenvolvidas foca no intumescimento em meios aquosos, o que limita o carreamento de princípios ativos altamente lipofílicos e pouco solúveis em água (BIZERRA; SILVA, 2016). Nesse contexto, o desenvolvimento de organogéis ou

hidrogéis com capacidade de intumescimento em solventes, surge para sanar uma lacuna tecnológica importante ainda persistente. O “polímero A” é um derivado celulósico com boa biocompatibilidade e solubilidade em meio aquoso, assim como em outros solventes (CHANG; ZHANG, 2011). O presente trabalho teve como objetivo inicial desenvolver um hidrogel de “polímero A” e “polímero B”. No entanto, dadas as limitações físico-químicas dessa blenda em solventes, a pesquisa redirecionou seu enfoque metodológico para a modificação química estrutural do “polímero A”, visando obter hidrogéis quimicamente reticulados capazes de apresentar intumescimento estável e reprodutível em solventes.

MATERIAIS E MÉTODOS

O desenvolvimento metodológico foi dividido em duas etapas.

Na primeira etapa, foram preparadas blendas poliméricas combinando diferentes proporções de “polímero A” e “polímero B” modificados com AM. A reticulação química foi avaliada utilizando o catalisador e aquecimento, em procedimento adaptado de Reis (2007). As amostras obtidas foram submetidas a testes preliminares de imersão em água e outros solventes.

Na segunda etapa, adotou-se a rota de modificação química. O “polímero A” foi modificado com AM e posteriormente reticulada utilizando RQ. Para estabelecer as condições ideais de síntese e garantir a reprodutibilidade, realizou-se uma triagem rigorosa de parâmetros, variando-se o pH do meio, a concentração de catalisador e o método de polimerização (indução térmica *versus* radiação UV).

A capacidade de absorção de solvente das formulações otimizadas e de suas respectivas replicatas de validação foi avaliada por meio de ensaios gravimétricos de intumescimento. As matrizes secas foram pesadas e imersas em solventes e comparada com água ultrapura, sendo aferidas em intervalos regulares de tempo até alcançarem o estado de equilíbrio termodinâmico.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A avaliação das matrizes sintetizadas na primeira etapa revelou que os materiais baseados em “polímero A” e “polímero B” não formaram uma rede tridimensional estável o suficiente para a aplicação desejada. Ao entrarem em contato com solventes ou mesmo água os hidrogéis sofreram rápida degradação e dissolução de suas cadeias poliméricas, não apresentando grau de intumescimento mensurável, e os resultados encontram-se ilustrado na Figura 1. Observa-se as curvas de intumescimento em água na Figura 1A e solvente na Figura 1B respectivamente. Pode-se inferir que o comportamento apresentado pelos materiais pode ser atribuído à insuficiência de interações intramoleculares fortes capazes de estabilizar a rede química (GAJRA et al., 2012), o que impossibilitou a obtenção de amostras viáveis para esta rota, ou mesmo devido às interações construídas na estrutura polimérica das blendas.

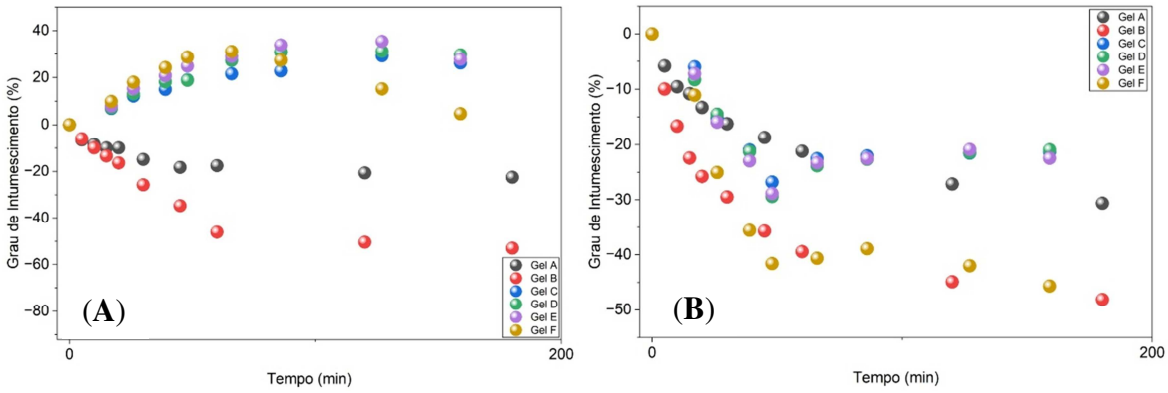


Figura 1 – Curvas de Intumescimento géis A-F, sendo (**A**) em água e (**B**) em solvente.

Para contornar essa deficiência estrutural, a modificação química do "polímero A" com AM mostrou-se uma estratégia altamente eficaz. A extensa otimização dos parâmetros reacionais superou as dificuldades de síntese e permitiu a obtenção de géis consistentes e manuseáveis. A Figura 2 apresenta os perfis de intumescimento destas formulações ideais, sendo que, a Figura 2A apresenta as curvas em meio aquoso e a Figura 2B apresenta as curvas de intumescimento em solvente.

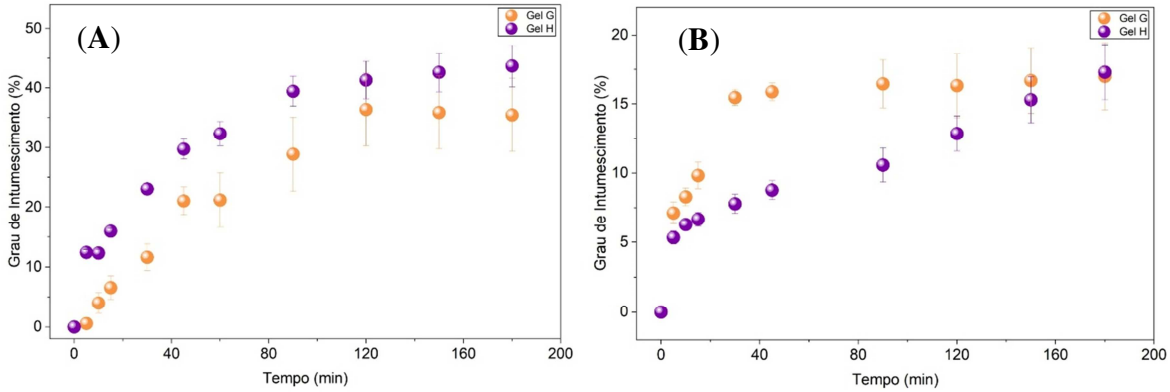


Figura 2 – Curvas de Intumescimento dos géis G-H, sendo (**A**) em água e (**B**) em solvente.

Diferente do sistema físico apresentado na Figura 1, os hidrogéis de "polímero A" quimicamente reticulados com RQ não apenas mantiveram sua integridade estrutural, como demonstraram expressiva capacidade de intumescer seletivamente em solvente. Para confirmar a robustez do processo, ensaios de validação (replicatas independentes das condições ótimas) foram conduzidos, apresentando perfis de intumescimento estatisticamente semelhantes aos testes iniciais. Esse rigor consolida a eficácia e a reprodutibilidade da rota química adotada e da eficiência do material para intumescer em solvente.

Cabe destacar que, em virtude da expressiva demanda de tempo e esforço direcionados à superação das instabilidades da blenda inicial e à complexa padronização dos parâmetros de reticulação do "polímero A" modificada, o escopo atual dos resultados concentrou-se na validação macroscópica e no comportamento de intumescimento. Desse modo, as análises instrumentais de caracterização físico-química e morfológica, tais como a espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FTIR), a microscopia eletrônica de varredura (MEV) e a ressonância magnética nuclear (RMN), fundamentais para a elucidação em nível molecular da rede polimérica consolidada, encontram-se em andamento como etapa subsequente deste estudo.

CONCLUSÕES

Apesar dos desafios iniciais enfrentados com a instabilidade física e química das blendas de "polímero A" / "polímero B", o redirecionamento metodológico permitiu alcançar com sucesso o objetivo principal da pesquisa. A modificação do "polímero A" com AM e RQ viabilizou a síntese de um hidrogel reprodutível, estável e com excelente capacidade de intumescimento na presença de solvente. A matriz consolidada apresenta-se como um biomaterial altamente promissor, cujas propriedades macroscópicas já abrem caminho para as iminentes caracterizações estruturais e futuras aplicações na liberação de compostos lipofílicos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a UEM e ao Rinaldi Research Group pelo espaço, ao CNPq e Fundação Araucária pelo fomento da bolsa, ao COMCAP e Capes pela disponibilidade das caracterizações.

REFERÊNCIAS

BIZERRA, A.; SILVA, V. Sistemas de liberação controlada: mecanismos e aplicações. **Revista Saúde e Meio Ambiente**, v. 3, p. 1-12, jul. 2016.

CALÓ, E.; KHUTORYANSKIY, V. V. Biomedical applications of hydrogels: a review of patents and commercial products. **European Polymer Journal**, v. 65, n. 1, p. 252-267, abr. 2015.

CHANG, C.; ZHANG, L. Cellulose-based hydrogels: present status and application prospects. **Carbohydrate Polymers**, v. 84, n. 1, p. 40-53, fev. 2011.

GAJRA, B. et al. Polyvinyl alcohol hydrogel and its pharmaceutical and biomedical applications: a review. **International Journal of Pharmaceutical Research**, v. 4, n. 2, p. 20-26, 2012.

REIS, A. V. **Aplicações de goma arábica modificada no desenvolvimento de hidrogéis para uso como dispositivos de liberação modificada de fármaco**. Orientador: Edvani Curti Muniz. 2007. 147 f. Tese (Doutorado em Química) – Universidade Estadual de Maringá, Maringá, 2007.