SÍNTESE DE HIDROGÉIS BASEADOS EM GOMA XANTANA PARA A LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS

Francielle Lopes (PIBIC UEPG), Michele K. Lima-Tenório (PQ), Adriano G. Viana (PQ), Jarem Raul Garcia (Orientador), e-mail: jrgarcia@uepg.br

Universidade Estadual de Ponta Grossa – Departamento de Química (DEQUIM).

Área de conhecimento: 1.06.00.00-0 Química, 1.06.01.00-7 Química Orgânica, 1.06.01.07-4 Polimeros e Colóides

Palavras-chave: hidrogel, goma xantana, fármacos.

Resumo

Este trabalho contempla a preparação e caracterização de hidrogéis baseados em goma xantana para a aplicação como veículos na liberação controlada e sustentada de fármacos. Diferentes hidrogéis foram sintetizados após a modificação do polissacarídeo com metacrilato de glicidila (GMA). A modificação foi caracterizada qualitativamente através da síntese de hidrogel e por análise de espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FTIR). Os reagentes goma xantana modificada (GX-GMA), *N',N'*-dimetilacrilamida (DMAAm) e acrilato de sódio (NaAc) foram utilizados em proporções variadas para a síntese de géis, nos quais foram realizados o intumescimento em água e em pH ácido.

Introdução

Os hidrogéis foram primeiramente inventados e propostos no ano de 1960, por Wichterle e Lim (Wichterle, O., Lím, D., 1960). A partir de então, estudos envolvendo polímeros auxiliaram na síntese de uma variedade de hidrogéis, a partir de polímeros sintéticos ou naturais. Foram observados que estes hidrogéis apresentavam baixo risco patogênico, bem como estrutura química definida, propriedades mecânicas favoráveis a diferentes aplicações e capacidade de degradação controlada (Nguyen & Alsberg, 2014). Os hidrogéis são caracterizados como uma rede tridimensional polimérica química ou fisicamente reticulada. No primeiro caso, a rede tridimensional é consequência de ligações covalentes entre cadeias de polímeros, tornando a formação do hidrogel um processo irreversível. Interações de baixa energia, como por exemplo ligações de hidrogênio ou interações hidrofóbicas, são responsáveis pela formação de hidrogéis físicos (Lima-Tenório et al., 2015; Pellá et al., 2018). A goma xantana (GX) é um exopolissacarídeo natural sintetizado por uma bactéria patogênica em plantas denominada *Xanthomonas campestris*. Este polissacarídeo é amplamente explorado devido a sua aplicação como agente de viscosidade, emulsificante, gelificante ou estabilizante. Hidrogéis a partir de GX têm sido utilizados na criação de membranas para a substituição/reconstrução de tecidos lesionados, como por exemplo em cirurgias de reparos de tendões. Também podem ser usados como alternativa em enxertos de pele (auxiliando na regeneração epitelial) ou ainda, em sistemas mais simples como na liberação controlada de fármacos (Liu & Yao, 2015; Shalviri, Liu, Abdekhodaie, & Wu, 2010; Silva, Mano, & Reis, 2010). Baseado nisso, neste projeto de pesquisa teve-se como objetivo sintetizar e caracterizar hidrogéis baseados em GX, para aplicação como veículo na liberação controlada e sustentada de fármacos.

ISSN 1676-0093

Material e Métodos

a) *Modificação química da goma xantana (GX) com metacrilato de glicidila (GMA)*: preparou-se uma solução de 2,7g de GX em 150 mL de água destilada, e esta foi aquecida à 60 ºC. O pH foi ajustado para 3,5 com ácido acético, e então foi adicionado à solução 2,7 mL de GMA. A solução foi mantida sob agitação nessa temperatura por 24 horas. A goma xantana modificada (GX-GMA) foi purificada por precipitação com clorofórmio, filtrada à vácuo e seca, para posterior caracterização e preparação dos hidrogéis.

b) *Preparação dos hidrogéis baseados em GX-GMA*: os hidrogéis foram preparados por uma reação de reticulação/polimerização via radicalar. Os reagentes GX-GMA, *N',N'*-dimetilacrilamida (DMAAm) e acrilato de sódio (NaAc) foram adicionados à 5 mL de água destilada e agitados à temperatura de 60 °C. Após a homogeneização da solução, foram adicionados 23 mg de persulfato de potássio à mistura, que foi mantida sob agitação e aquecimento até o início do processo de gelificação. Após completa polimerização, os hidrogéis foram secos em estufa à 80 °C.

c) *Medidas de grau de intumescimento (capacidade de absorção de água) e em pH gastrointestinal*: O grau de intumescimento (GI) foi investigado adicionando o hidrogel seco, de massa conhecida, em água destilada e em tampão de pH 2,0 e 7,0, à temperatura ambiente (aproximadamente, 25 °C). De tempos em tempos, o hidrogel foi retirado da água e sua massa foi novamente determinada. Essas medidas foram realizadas até não ser observada variação significativa de massa, indicando que o equilíbrio de intumescimento havia sido alcançado. O GI foi calculado a partir da equação (1), que correlaciona a massa da amostra intumescida num tempo específico (m_t) à massa da amostra seca (m_s). Os experimentos foram realizados em triplicata para checar a reprodutibilidade dos resultados.

$$GI = \frac{m_t - m_s}{m_s} \qquad (1)$$

Resultados e Discussão

Apesar da goma xantana naturalmente apresentar propriedades espessantes e geleificantes, para a síntese de hidrogéis foi necessária sua modificação química utilizando o reagente metacrilato de glicidila (GMA), para a posterior reticulação/formação do hidrogel. A efetividade do processo de modificação foi confirmada, inicialmente com um teste qualitativo de síntese do hidrogel, utilizando-se 5 g de GX-GMA, 0,5 mL de DMAAm e 23 mg de persulfato de potássio, onde observou-se a reticulação e a formação do hidrogel, indicando assim o sucesso na reação de modificação do polissacarídeo, uma vez que a GX não modificada não leva à formação de hidrogel. A partir daí, a síntese de hidrogéis foi realizada de acordo com a Tabela 1, onde estão apresentadas as diferentes formulações estudadas (massas utilizadas de cada um dos reagentes GX-GMA, DMAAm e NaAc, em 5 mL de água destilada).

Tabela 1. Quantidades de GX-GMA, DMAAm e NaAc utilizadas na síntese dos hidrogéis.

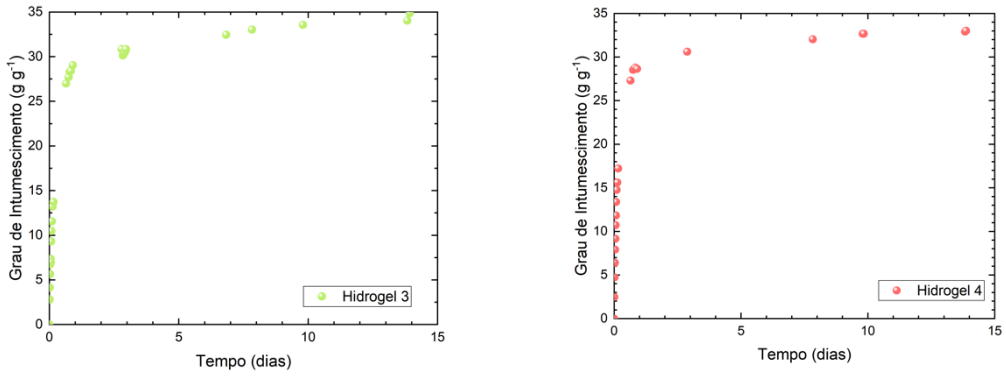
ISSN 1676-0093

Hidrogel	GX-GMA (g)	DMAAm (g)	NaAc (g)
1	3,40	0,30	0,30
2	3,10	0,60	0,30
3	2,80	0,90	0,30
4	2,80	0,60	0,60
5	2,80	0,30	0,90
6	3,10	0,30	0,60
7*	3,00	0,50	0,50
8*	3,00	0,50	0,50
9*	3,00	0,50	0,50

* os hidrogéis 7, 8 e 9 se tratam da mesma formulação. Foram assim denominados para que fossem preparados em triplicata, e por utilizar de quantidades intermediárias de cada um dos reagentes.

A síntese do hidrogel ocorre através de uma reação de polimerização radicalar, iniciada pela adição do persulfato de potássio (23 mg), à 60 ºC. Este reage com a dupla ligação dos grupos vinílicos presentes nos reagentes GX-GMA, DMAAm e NaAc, formando radicais primários e iniciando a reação de polimerização/reticulação. Após a adição do persulfato, o hidrogel foi completamente formado após 5 a 10 minutos de reação. Para verificar a capacidade de absorção de água foram realizados ensaios de intumescimento em água destilada à temperatura ambiente. As curvas de intumescimento tempo-dependentes estão apresentadas na Figura 1.

Figura 1. Curvas do grau de intumescimento (GI) em função do tempo para os hidrogéis 3 e 4, em água destilada. Os ensaios foram realizados em triplicata.



Na sequencia os hidrogéis 3 e 4 foram submetidos a ensaios de intumescimento em solução tampão pH 2,0 e pH 7,0 a fim de serem testados quanto à estabilidade em meio gastrointestinal simulado. Quando imersos em solução ácida e neutra, os hidrogéis mantiveram a sua forma e estrutura, indicando que são estáveis nas condições testadas. Este ensaio foi realizado para verificar a potencial utilização destes hidrogéis como veículos na liberação controlada e sustentada de fármacos. Os hidrogéis, quando submetidos ao intumescimento em solução tampão apresentaram um comportamento pH-responsivo, isto é, o grau de intumescimento se mostrou maior com o aumento do valor do pH da solução. Em pH 2,0, os ânions da estrutura do hidrogel se encontram protonados, tornando a estrutura neutra (sem carga), desta forma as ligações de hidrogênio da estrutura são significativas e a repulsão entre as cadeias poliméricas se torna menor, dificultando a expansão da rede polimérica e, por conseguinte, diminui a capacidade de intumescimento do gel. Na solução de pH 7,0,

ISSN 1676-0093

o grau de intumescimento se torna maior, já que os ânions presentes na estrutura não se encontram protonados, facilitando o distanciamento das cadeias presentes na estrutura do gel devido à repulsão eletrostática. Os resultados obtidos estão de acordo com os resultados apresentados na literatura e nos permitem afirmar que os hidrogéis sintetizados são potencialmente aplicáveis como veículos na liberação controlada e sustentada de fármacos, via oral.

Conclusões

A modificação do polissacarídeo goma xantana foi essencial para a formação de hidrogéis devido sua baixa reatividade. Diferentes hidrogéis podem ser sintetizados e a quantidade de GX-GMA presente em cada gel altera seu comportamento em relação ao intumescimento em água destilada devido à formação de uma rede polimérica de diferentes densidades de ligação. Hidrogéis com menor quantidade de GX-GMA possuem uma cadeia polimérica capaz de expandir com maior facilidade, aumentando sua capacidade de intumescimento. Através do presente trabalho, também foi possível avaliar o comportamento pH-responsivo dos hidrogéis, que permitem sua aplicabilidade em sistemas carreadores de fármacos, já que esta propriedade permite o controle da liberação das moléculas dependendo do pH do meio em que se encontra.

Agradecimentos

UEPG, C-Labmu, LEsCaM, GGAETS.

Referências

Lima-Tenório, M. K., Tenório-Neto, E. T., Guilherme, M. R., Garcia, F. P., Nakamura, C. V., Pineda, E. A. G., & Rubira, A. F. (2015). Water transport properties through starch-based hydrogel nanocomposites responding to both pH and a remote magnetic field. *Chemical Engineering Journal*, *259*, 620–629.

Liu, Z., & Yao, P. (2015). Injectable shear-thinning xanthan gum hydrogel reinforced by mussel-inspired secondary crosslinking. *RSC Advances*, *5*(125), 103292–103301.

Nguyen, M. K., & Alsberg, E. (2014). Bioactive factor delivery strategies from engineered polymer hydrogels for therapeutic medicine. *Progress in Polymer Science*, *39*(7), 1235–1265.

Pellá, M. C. G., Lima-Tenório, M. K., Tenório-Neto, E. T., Guilherme, M. R., Muniz, E. C., & Rubira, A. F. (2018). Chitosan-based hydrogels: From preparation to biomedical applications. *Carbohydrate Polymers*, *196*, 233–245.

Shalviri, A., Liu, Q., Abdekhodaie, M. J., & Wu, X. Y. (2010). Novel modified starch-xanthan gum hydrogels for controlled drug delivery: Synthesis and characterization. *Carbohydrate Polymers*, *79*(4), 898–907

Silva, S. S., Mano, J. F., & Reis, R. L. (2010). Potential applications of natural origin polymer-based systems in soft tissue regeneration. *Critical Reviews in Biotechnology*, *30*(3), 200–221.

Wichterle, O., Lím, D. (1960). Hydrophilic Gels for Biological Use. *Nature*, *185*(4706), 117–118.