SINTESE DE HIDROGÉIS DE PORFIRANA E GOMA ARÁBICA VISANDO LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS.

Victor Mateus Stadler (FA), Michele Karoline Lima-Tenório (PQ), Adriano Gonçalves Viana (Orientador), e-mail: victor.mateus.stadler2@outlook.com

Universidade Estadual de Ponta Grossa/Departamento de Química/SEXATAS.

2.08.00.00-2 Bioquímica 2.08.01.00-9 Química de Macromoléculas 2.08.01.01-7 2.08.01.03-3 Glicídeos

Palavras-chave: Hidrogel, porfirana, intumescimento.

Resumo

Este trabalho descreve a preparação de hidrogéis à base dos polissacarídeos goma arábica (GA) e porfirana (PRF) em diferentes formulações, e algumas propriedades desses hidrogéis, como grau de intumescimento (GI) e morfologia, com a principal finalidade de aplicação em sistemas de liberação controlada de fármacos.

Introdução

O desenvolvimento de novas tecnologias relacionadas à liberação controlada de fármacos é alvo das indústrias farmacêuticas. Os sistemas matriciais poliméricos são um dos sistemas de liberação controlada de fármacos mais utilizados, devido ao baixo custo de produção e a possibilidade de se utilizar métodos convencionais na produção destes meios. Um dos sistemas matriciais são os hidrogéis que basicamente são redes tridimensionais de polímeros hidrofílicos, com alta flexibilidade e que são capazes de absorver grandes quantidades de água, ou outros líquidos biológicos hidrofílicos, sem que sua estrutura seja dissolvida no meio. Dentre os polímeros amplamente estudados para essa finalidade, os polissacarídeos são atrativos e promissores para a produção de filmes carreadores ou reservatórios (cápsulas por exemplo) de fármacos, devido à sua biodegradabilidade, não toxicidade e versatilidade. Nesse contexto, as algas marinhas do gênero *Porphyra* são fonte de um polissacarídeo sulfatado e com propriedades gelificantes, estruturalmente relacionado ao ágar, denominados de porfiranas, que ainda apresentam alto teor de grupamentos hidroxilas de alta reatividade ao longo da estrutura. Neste trabalho, foram preparados hidrogéis baseados em porfirana e/ou goma arábica, em diferentes proporções destes polissacarídeos, visando a utilização destes em ensaios de liberação controlada fármacos.

Material e Métodos

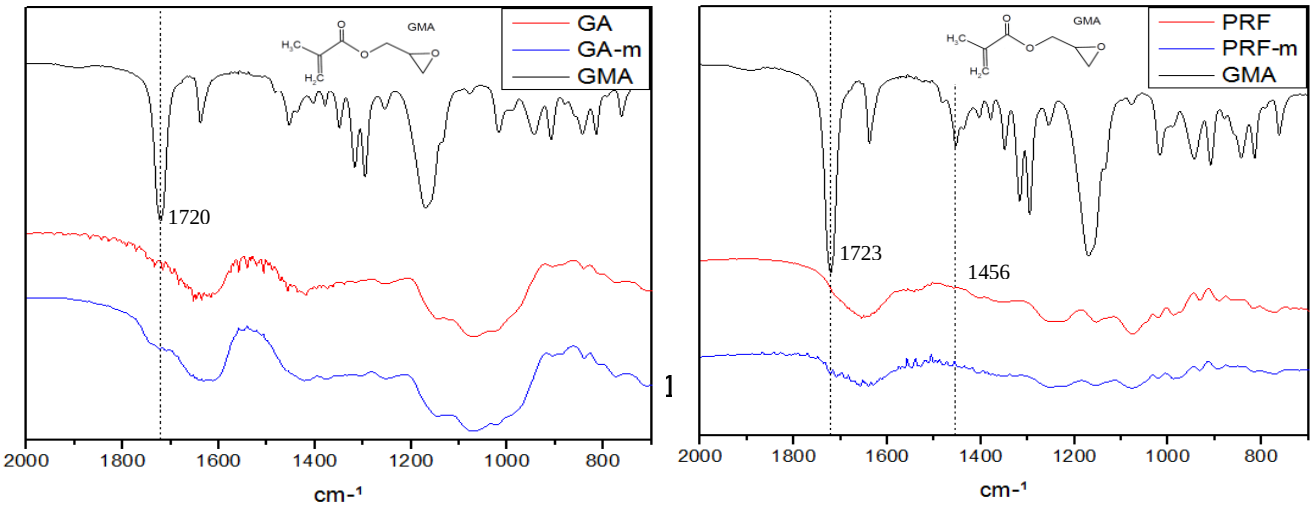
Extração da porfirana: A porfirana (PRF) foi extraída do 'Nori', nome comercial para algas do gênero *Porphyra*, comumente utilizadas na culinária japonesa. A extração foi realizada na proporção de 30,0 g de alga para cada 2,0 L de água destilada. Essa mistura foi submetida a agitação mecânica por um período de 7 horas a 60° C. O material foi na sequência submetido a filtração a vácuo visando remover o resíduo vegetal e, ao extrato aquoso foi adicionado álcool etílico (na proporção de 1:3) e cloreto de potássio (KCl), precipitando o polissacarídeo. Após precipitação total, o precipitado foi ressolubilizado em água, congelado e liofilizado, obtendo-se assim a porfirana. A goma arábica (GA) utilizada foi obtida de fonte comercial (Synth). ***Modificação química dos polissacarídeos***: A modificação química dos

polissacarídeos foi feita segundo o procedimento de Reis et al. (2009), onde 5,0 g de polissacarídeo (PRF ou GA) foi solubilizado em 0,1 L de água destilada sob agitação em sistema de refluxo a 60° C. Após completa solubilização da mistura, o pH da solução foi ajustado até 3,5 com solução de ácido acético e 2,0 mL de metacrilato de glicidila (GMA) foram adicionados à mistura, mantendo-se agitação magnética por 24 h a 60° C. Após completa a reação, os polissacarídeos modificados (PRF-m e GA-m) foram precipitados em álcool etílico na proporção de 1:3 (solução de polissacarídeo:etanol). ***Caracterização dos polissacarídeos e polissacarídeos modificados***: Foram obtidos espectros de absorção na região do infravermelho (FTIR), tanto para os polissacarídeos nativos, quanto para os modificados. O teor de grupos sulfato (SO_4^{2-}) foi determinado para a amostra de PRF antes e após modificação, utlizando-se o método turbidimétrico gelatina Bário, descrito por Dogson e Price (1962). ***Preparo dos hidrogéis***: Foram sintetizados nesse projeto 5 formulações contendo diferentes concentrações dos polissacarídeos modificados. Para tanto, uma quantidade conhecida dos polissacarídeos foi adicionada à um béquer contendo 6,0 mL de água destilada e 0,25 g de acrilato de sódio (NaAAc) e 0,25 g de dimetilacrilamida (DMAAm), e colocado sob agitação a 60° C. Após completa homogeneização, foi adicionada à mistura 23,0 mg de persulfato de potássio, para que ocorresse a reticulação. ***Grau de intumescimento (GI)***: Uma massa não padronizada de cada um dos hidrogéis foi submersa em béqueres contendo 150,0 mL de água destilada pH 2,0 (ajustado com solução de HCl a 1 mol L^{-1}) ou 6,0 (água pura). Os hidrogéis tiveram suas massas determinadas por gravimetria em intervalos de tempo específicos: 0, 15, 30, 45 e 60 minutos e após 2, 3, 4, 5, 6, 12 e 24 horas, e ainda de 24 em 24 horas até os hidrogéis atingirem o equilíbrio de intumescimento. Todos os processos foram realizados em triplicata. O GI foi obtido a partir da massa de água absorvida pelo hidrogel (massa de hidrogel absorvida em determinado tempo (M_t) menos a massa inicial o tempo 0 minuto (M_s)) em relação à massa inicial.

Resultados e Discussão

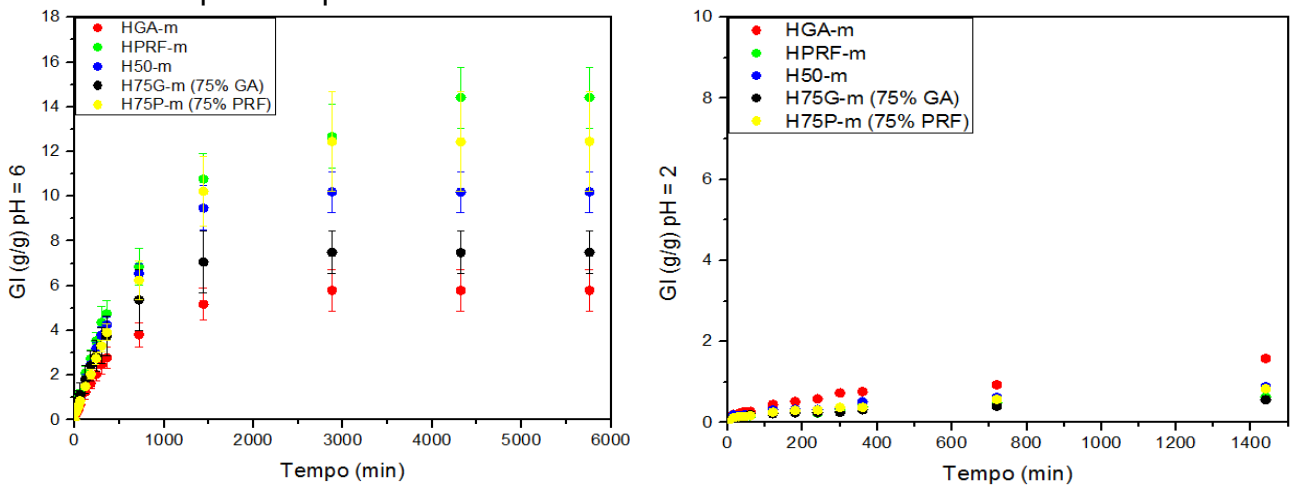
Após extração da PRF, a amostra polissacarídica teve sua composição confirmada por anáilse de FTIR (figura 01). Desta forma foram identificadas as bandas em 3420 cm^{-1} e 2936 cm^{-1}, típicas de absorção de polissacarídeos, as quais se referem às ligações O-H e C-H, respectivamente. Já a presença do grupamento sulfato, presente neste polissacarídeo, foi confirmado pela observação das bandas próximas a 1230 cm^{-1} e 816 cm^{-1}. Na região de 932 cm^{-1}, há uma banda relativa ao estiramento referente ao grupo C-O-C, que está presente no anel epóxido da unidade 3,6-anidro-α-L-galactopiranose, monossacarídico exclusivamente encontrado em polissacarídeos desta natureza. A figura 1 ainda apresenta os espectros de FTIR obtidos para GA e PRF após a reação de modificação com GMA. No espectro referente à GA, é possível notar um alargamento da banda próximo a 1720 cm^{-1}, devido à inserção de novos grupos carboxila a estrutura da goma, a qual naturalmente já é um polissacarídeo carboxilado. No espectro referente à PRF, pode-se notar no estiramento da banda próxima a 1723 cm^{-1} e o surgimento de um discreto ombro, devido ao estiramento dos grupos carbonila, assim como a banda em 1456 cm^{-1} atribuída à deformação axial simétrica do CH_2, ambos os sinais advindo dos ésteres conjugados da estrutura do GMA introduzido na estrutura do polissacarídeo.

Figura 1: Espectros de FTIR da goma arábica (GA), goma arábica modificada (GA-m), porfirana (PRF), porfirana modificada (PRF-m) e metacrilato de glicidina (GMA).



Após a síntese dos hidrogéis, o grau de intumescimento foi determinado por ensaios em triplicata, como descrito em materiais e métodos.

Figura 2: Grau de intumescimento para os diferentes hidrogéis de GA-m e PRF-m em pH= 6 e pH= 2.



Na figura 2, os pontos coloridos representam o grau de intumescimento em g/g, nos diferentes intervalos de tempo estudados (em minutos) para os ensaios realizados em água destilada (pH aproximadamente 6,0) e em água destilada com pH ajustado para 2. Nos hidrogéis colocados em meio ácido, a capacidade de intumescer foi reduzida drasticamente, devido à presença de grupamentos $-COO^-$ e $-OSO_3^-$, que em pH= 2 encontram-se protonados, causam efeito de repulsão, e dificultam a entrada de água por meio de difusão, devido à maior quantidade de ligações de hidrogênio. Desta forma é possível verificar que quanto menor a quantidade de PRF na formulação, menor a capacidade do hidrogel de intumescer, visto que o hidrogel que obteve a maior capacidade de absorção de água foi o composto exclusivamente por PRF-m, seguido pelo que possui 75% de PRF-m (H75P-m), 50% (H50-m), 25% de GA (H75G-m) e o composto exclusivamente por

GA-m, respectivamente. Pode ainda verificar que o hidrogel HPRF-m apresentou uma capacidade de absorção de água 124,29% superior à do hidrogel HGA-m.

A quantidade de grupamentos sulfatos da PRF foi de 0,331 mg.mL^{-1}, ou seja, 11,03 % da composição total do polissacarídeo, sendo muito próximo do valor reportado na literatura por diferentes autores, em diferentes frações da PRF. Na PRF-m, a concentração total de grupamento sulfato foi de 0,174 mg.mL^{-1}, ou 8,70% da composição total, não havendo uma redução significativa do teor de grupamento sulfato após a modificação.

Conclusões

Os hidrogéis formulados com uma maior quantidade de porfirana apresentaram uma capacidade de intumescimento superior aos hidrogéis com goma arábica, este comportamento pode estar relacionado a uma menor densidade de ligações cruzadas na estrutura do hidrogel, assim como a presença dos grupos sulfato na PRF que por possuirem cargas negativas resultam em um processo de repulsão eletrostática entre as cadeias, o que favoreceria ainda mais o processo de intumescimento. Um hidrogel que tenha maior capacidade de absorver água em sua estrutura, deve mostrar melhor capacidade como um dispositivo de liberação controlada, uma vez, que se o fármaco for liberado por meio de difusão, quanto mais água entrar na estrutura, mais fármaco será dissolvido no meio.

Agradecimentos

À Fundação Araucária, ao grupo LESCAM, ao Laboratório Multiusuários da UEPG.

Referências

1- DOGSON, K. S.; PRICE, R. G. A note on the determination of the ester sulphate content of sulphated polysaccharides. **Biochemical Journal**, v. 84, p. 106-110, 1962.

2- REIS, A. V.; FAJARDO, A. R.; SCHUQUEL, I. T. A.; GUILHERME, M. R. VIDOTTI, G. J.; RUBIRA, A. F.; MUNIZ, E. C. Reaction of Glycidyl Methacrylate at the Hydroxyl and Carboxylic Groups of Poly(vinyl alcohol) and Poly(acrylic acid): Is This Reaction Mechanism Still Unclear? **The Journal of Organic Chemistry,** v.74, p. 3750–3757, 2009.

3- DAS, D.; PAL, S. Modified Biopolymer-Dextrin Based Crosslinked Hydrogels: Application in Controlled Drug Delivery. **RSC Advances.** v. 5, 25014-25050, 2015.

4- BORGOGNA, M; MARSICH, E.; DONATI, I.; PAOLETTI, S.; TRAVAN, A. In: MATRICARDI, P.; NALHAIQUE, F.; COVIELLO, T. **Polysaccharide hydrogels: characterization and biomedical applications.** Singapura: Pan Stanford Publishing, 2016. p. 39

5- ZHANG, Q.; LI, N.; LIU, X.; ZHAO, Z.; LI, Z.; XU, Z. The structure of a sulfated galactan from *Porphyra haitanensis* and its in vivo antioxidant activity. **Carbohydrate Research,** v. 339, p. 105–111, 2004.

6- NOSEDA, M. D.; VIANA, A. G.; DUARTE, M. E. R.; CEREZO, A. R. Alkali modification of carrageenans. Part IV. Porphyrans as model compounds. **Carbohydrate Polymers**, v. 42, p. 301-305, 2000.

7- COVIELLO, T.; MATRICARDI, P.; MARIANECCI, C.; ALHAIQUE, F. Polysaccharide hydrogels for modified release formulations. **Journal of Controlled Release**. v. 119, n. 1, p. 5-24, 2007.

8- FLORY, P. J.; REHNER, J. Statistical mechanics of cross-linked polymer networks I. Rubberlike elasticity, **The Journal of Chemical Physics,** v. 11, p. 512–520, 1943.