

HIDROGÉIS PRODUZIDOS POR FOTOINTERCRUZAMENTO DE CADEIAS DE DEXTRANA: COMPORTAMENTO DE SOLUBILIDADE E INCHAMENTO EM DIVERSOS SOLVENTES

Adriana Lima¹, Douglas Gasetta², Máira R. Rodrigues Magini³

1. UniVap/FCS / UniVap/IP&D – Av. Shishima Hifumi, 2911, São José dos Campos, SP
2. UniVap/FEAU / UniVap/IP&D -- Av. Shishima Hifumi, 2911, São José dos Campos, SP
3. UniVap/IP&D - Av. Shishima Hifumi, 2911, São José dos Campos, SP. mrr@univap.br

Resumo – Os grupos hidroxila do polissacarídeo dextrana foram convertidos a grupos acrilatos para gerar precursores de hidrogéis através de posterior reação de fotopolimerização em presença de sistema fotoiniciador adequado. O objetivo foi gerar um derivado insolúvel capaz de solubilizar drogas. Para medir esta capacidade foram feitos testes de inchamento e solubilidade dos hidrogéis produzidos, em função do grau de substituição. Neste contexto, ficou comprovado que ambas propriedades têm relação direta com o grau de substituição sobre a cadeia principal da dextrana.

Palavras-chave: Teste de inchamento, solubilidade, hidrogel, dextrana.

Área de conhecimento: Engenharia Biomédica, Química.

Introdução

Polissacarídeos solúveis em sistemas aquosos, como por exemplo dextrana, podem tornar-se insolúveis, formando um hidrogel via reação de inter cruzamento de cadeias com reagentes convenientes. Este inter cruzamento, físico ou químico, pode ser controlado para manter o tamanho dos poros na matriz do gel resultante.. Uma vantagem dos hidrogéis formados quimicamente é que eles têm uma alta força mecânica; e uma desvantagem é que a droga a ser incorporada no mesmo pode ser afetada pelos produtos químicos das reações (HENNINK et al., 2004).

Hidrogéis podem ser usados em muitas aplicações biomédicas importantes (WHISTLER; BEMILLER, 1973) pois quando colocados em excesso de água incham rapidamente e conservam um grande volume de água em sua estrutura tridimensional sem sofrer dissolução (CHANDRA, RUSTGI, 1998). Desta forma podem transportar tanto drogas como nutrientes. Eles são altamente biocompatíveis por causa da sua baixa tensão superficial, propriedades hidrodinâmicas semelhantes a géis biológicos naturais, e interessantes por sua semelhante à borracha, o que pode minimizar a irritação mecânica.

Neste trabalho nós estudamos as propriedades de inchamento e solubilidade de hidrogéis de dextrana produzidos quimicamente. Estas são propriedades importantes quando se deseja utilizar tais hidrogéis como carregadores de fármacos.

Parte Experimental

Cloreto de 3,3-dimetilacrilóila (AC, 97%) e Trietilamina (TEA, 99%, destilada a vácuo) foram obtidos da Acros Organics. Dextrana foi obtida da Pharmacia Uppsala. O corante tionina (ThH⁺, Aldrich) e demais reagentes com grau analítico foram usados sem purificação prévia.

O precursor do hidrogel de dextrana foi preparado em meio reacional contendo dextrana 20% (w/v), TEA e cloreto de 3,3-dimetilacrilóila (AC) conforme descrito na literatura (RODRIGUES, 2006) e então purificado conforme descrito por LU et al. (1991). O grau de substituição (DS) foi controlado pela quantidade de cloreto de 3,3-dimetilacrilóila, mantendo-se a quantidade de dextrana constante.

A polimerização induzida por luz foi feita conforme descrito em trabalhos anteriores (RODRIGUES et al, 1999; RODRIGUES et al, 1999; RODRIGUES; NEUMANN, 1998). Os precursores do hidrogel de dextrana 3,5% (w/v) foram dissolvidos juntamente com ThH⁺ (0,80.10⁻⁵ mol.L⁻¹) e TEA (0,10 mol.L⁻¹) em solução aquosa. As soluções resultantes foram irradiadas com um fotopolimerizador Kavo operando a 600 mW e na ausência de oxigênio pelo borbulhamento de nitrogênio. Após a irradiação, os hidrogéis foram precipitados, lavados e secos a vácuo.

O sucesso da reação foi confirmado por Ressonância Magnética Nuclear (RMN) e espectroscopia na região do infravermelho (RODRIGUES, 2006).

Os derivados de dextrana foram caracterizados quanto a sua solubilidade e inchamento em solventes adequados. Acrilatos de dextrana (1 mg) forma colocados em tubos de ensaio com diversos solventes (1 mL) para investigar a solubilidade. Após ser submetida a ultra-som, a mistura foi mantida a temperatura

ambiente por 7 dias e observada visualmente. Os solventes testados foram a água, dimetil sulfóxido, dimetil formamida, metil pirrolidona e acetona.

O teste de índice de inchamento do hidrogel de dextrana foi calculado a partir da equação:

$$\text{Índice inchamento, \%} = \frac{W_s - W_o}{W_o} \times 100$$

onde, W_o é a massa do derivado de dextrana seco e W_s é a massa do derivado inchado após da imersão em água a tempo t .

Resultados

Uma boa solubilidade em água e em outros solventes orgânicos é uma propriedade importante em um hidrogel biomédico por causa da facilidade de interação com drogas. Desta forma, a solubilidade do acrilato de dextrana foi comparada à da dextrana nativa nos seguintes solventes: água, dimetil sulfóxido, dimetil formamida, metil pirrolidona e acetona.

A cinética de inchamento do hidrogel de dextrana foi investigada, como exemplificada na Figura 1 para o DX-AC1 e DX-AC3. Da mesma forma, foi feito um estudo do comportamento do inchamento com relação ao grau de substituição (DS) para os hidrogéis de dextrana (Figura 2).

Discussão

A solubilidade do acrilato de dextrana em solventes orgânicos comuns foi aumentada significativamente quando comparada com a dextrana. Dextrana nativa é solúvel somente em água e dimetil sulfóxido. Acrilato de dextrana dissolve-se em outros solventes além de água e dimetil sulfóxido, como dimetil formamida e metil pirrolidona a temperatura ambiente formando uma solução clara. Entretanto, não é solúvel em acetona.

A cinética de inchamento do hidrogel de dextrana está descrita na Figura 1 para o DX-AC1 e DX-AC3. O máximo conteúdo de água nos hidrogéis ocorreu no período compreendido entre os 100 minutos iniciais.. De qualquer maneira, todos os hidrogéis mostraram um processo de inchamento lento e isto é uma propriedade necessária para impedir a formação de um sistema de entrega de droga sobre-hidratado, o que acarretaria a perda das suas propriedades muco-adesivas antes de atingir o alvo. Para o hidrogel com menor grau de substituição (DX-AC5), o processo de inchamento é mais rápido levando a um estado estável mais rapidamente. Isto pode ser devido ao menor conteúdo hidrofóbico. Depois de estabelecido o equilíbrio, todos os hidrogéis mostraram uma boa estabilidade por até 30 dias.

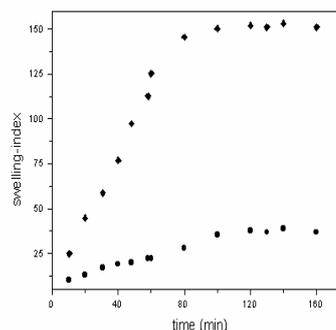


Figura 1. Cinética de inchamento dos hidrogéis (●) DX- AC1 e (◆) DX- AC3.

O hidrogel foi preparado a partir do precursor (dextrana acrilatada) por polimerização induzida por luz, conforme descrito em trabalhos anteriores (RODRIGUES et al, 1999; RODRIGUES et al, 1999; RODRIGUES; NEUMANN, 1998). A Figura 2 relata o comportamento do inchamento com relação ao grau de substituição (DS) para os hidrogéis de dextrana, o qual foi obtido por H^1 -RMN (RODRIGUES, 2006). De acordo com a literatura (CHEN; HUA, 1996), quando o DS dos hidrogéis de dextrana aumenta, as taxas de inchamento diminuem. Valores baixos de índice de inchamento (hidrogel baseado em um derivado com alto grau de substituição) podem ser atribuídos a uma estrutura mais apertada e compacta que limita a quantidade de água. Esta relação inversa entre DS e proporção de inchamento tem sido atribuída à disponibilidade de grupos hidroxilas livres, e à tensão da rede tridimensional. Um precursor de hidrogel com alto DS não só levaria à formação de uma rede tridimensional mais compacta, mas também reduziria a disponibilidade de grupos hidroxila livres, que contribuem para a hidrofobicidade do hidrogel (KIM; CHU, 2000.).

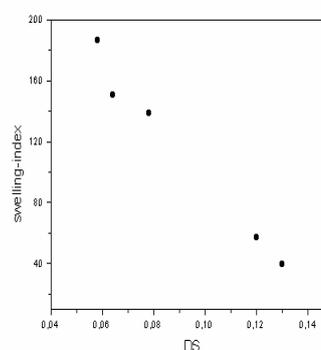


Figura 2. Índice de inchamento *versus* grau de substituição (DS) dos diversos precursores do hidrogel de dextrana.

Conclusão

Um hidrogel baseado em dextrana foi desenvolvido por irradiação de luz, uma técnica inovadora e ainda pouco usada para produzir sistemas deste tipo. O teste de inchamento dos hidrogéis sintetizados mostrou dependência com o grau de substituição sobre a cadeia macromolecular principal da dextrana. A solubilidade melhorada em solventes orgânicos foi a vantagem adicional deste hidrogel desenvolvido. Estes procedimentos mostraram que os sistemas desenvolvidos são promissores para carregadores de drogas.

Agradecimentos

Agradecemos ao suporte financeiro dado pela FAPESP (processo 02/00272-6) e CNPq.

Referências

- CHANDRA, R.; RUSTGI, R. Biodegradable polymers. **Prog. Polym. Sci.** V. 23, n. 7, p. 1273-1335, 1998.
- CHEN, R.H.; HUA, H.D. Effect of N-Acetylation on the Acidic Solution Stability and Thermal and Mechanical Properties of Membranes Prepared from Different Chain Flexibility Chitosans.. **J. Appl. Polym. Sci.** V. 61, n. 5, p. 749-754, 1996.
- HENNINK W.E.; DE JONG S.J.; BOS G.W.; VELDHUIS T.F.J.; VAN NOSTRUM C.F. Biodegradable dextran hydrogels crosslinked by stereocomplex formation for the controlled release of pharmaceutical proteins. **Int. J. Pharm.**, V. 277, n. 2, p. 99-104. 2004
- KIM, S.H; CHU, C.C. Synthesis and characterization of dextran–methacrylate hydrogels and structural study by SEM. **J. Biomed. Res.** V. 49, n. 4, p. 517-527, 2000.
- LU, M.; TJERNELD, F.; JOHANSSON, G.; ALBERTSSON, P.A.O. Preparation of Benzoyl Dextran and its use in Aqueous Two-Phase Systems. **Bioseparation.** V. 2, n. 5, p. 247-252, 1991.
- RODRIGUES, M.R.; NEUMANN, M.G. The mechanism of the photoinitiation of the polymerization of MMA by the thionine-triethanolamine system. **Polymer.** V. 39, n. 8-9, p. 1657-1661, 1998.
- RODRIGUES, M.R.; NEUMANN, M.G.; CATALINA, F. Photoinitiation of MMA polymerization by thionine / amina systems in the presence of SDS micelles. **J. Photochem. Photobiol. A.** V. 124, n. 1-2, p. 29-34, 1999.
- RODRIGUES, M.R.; NEUMANN, M.G.; CATALINA, F. MMA Photopolymerization by thionine / triethylamine.. **J. Photochem. Photobiol. A.** V. 127, n. 1-3, p. 147-152, 1999.
- RODRIGUES M. R. Hydrogel produced by photocrosslinking of dextran chain: characterization and properties. **J. Carbohydr. Chem.** 2006, *in press*.
- WHISTLER, R.L.; BEMILLER, J.N. **Industrial Gums - Polysaccharides and Their Derivatives.** New York: Academic Press, 1973.