

HIDROGÉIS DE DEXTRANA PRODUZIDOS POR REAÇÃO FOTOQUÍMICA: CARACTERIZAÇÃO POR RMN-¹³C E RMN-¹H

Douglas Gasetta¹, Adriana Lima², Máira Regina Rodrigues Magini³

1. UniVap/FEAU / UniVap/IP&D– Av. Shishima Hifumi, 2911, São José dos Campos, SP
2. UniVap/FCS / 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 – Este trabalho descreve a síntese e caracterização de hidrogéis de dextrana produzidos por fotointercruzamento de cadeias do polissacarídeo. Os grupos hidroxila da dextrana nativa foram convertidos a grupos acrilato para produzir os precursores do hidrogel, com diferentes graus de substituição. Os hidrogéis foram produzidos por fotopolimerização em presença de um sistema fotoiniciador adequado (tionina, tietilamina) e caracterizados por RMN-¹³C e RMN-¹H. A produção de hidrogéis deste tipo são de grande importância quando se deseja produzir carregadores de fármacos a partir de polissacarídeos solúveis em água, como a dextrana, pois o intercruzamento das cadeias permite a retenção das drogas até o local de interesse sem que haja dissolução.

Palavras-chave: ressonância magnética nuclear, hidrogel, dextrana, carregadores de drogas, grau de substituição.

Área de conhecimento: Engenharia Biomédica, Química.

Introdução

Hidrogéis com aplicações biomédicas podem ser gerados a partir de polissacarídeos naturais de cadeia longa linear ou ramificados. A característica principal de seu uso neste tipo de aplicação reside no fato de que estes sistemas são atóxicos, biocompatíveis, biodegradáveis e de fácil solubilização (HENNINK et al. 2004). Hidrogéis são baseados em polímero hidrofílicos, que são intercruzados para prevenir a dissolução em água e conservar células, nutrientes, drogas ou proteínas. O intercruzamento pode ser químico ou físico. Em hidrogéis obtidos pela rota física, a dissolução é evitada por interações físicas entre as cadeias como, por exemplo, interações iônicas, hidrofóbicas, ou interações de enovelamento (CHANDRA, RUSTGI, 1998). Quando obtidos por via química, a dissolução do polímero hidrofílico é evitada por meio de ligações covalentes que são introduzidas pela reação de grupos funcionais (p. ex. hidroxilas, amins) com reagentes bifuncionais convenientes. Alternativamente, hidrogéis podem ser obtidos quimicamente por derivatização de um polímero solúvel em água com um monômero seguido por polimerização radicalar (DAVIDSON, 1967).

Neste trabalho é descrito um método ainda pouco explorado para produção de um hidrogel de dextrana. Inicialmente foi produzido o precursor do hidrogel pela conversão dos grupos hidroxila da dextrana em grupos acrilatos. Estes, gerados com diferentes graus de substituição através do controle da quantidade de cloreto de 3,3-dimetilacrilóila, foram irradiados em presença de um sistema fotoiniciador adequado, tionina e

tietilamina. Os hidrogéis assim produzidos foram caracterizados por Ressonância Magnética Nuclear de Próton (RMN-¹H) e de Carbono 13 (RMN-¹³C).

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.

A preparação do precursor do hidrogel de dextrana (dextrana acrilatada) foi conduzida conforme previamente descrito para derivados de polissacarídeos (RODRIGUES, 2005; RODRIGUES, 2005). Dextrana 20% (w/v) foi dissolvida em solução aquosa sob constante agitação e temperatura constante de 18°C. Após adição de TEA e cloreto de 3,3-dimetilacrilóila (AC) o sistema reacional foi mantido sob estas condições por 2 horas e então purificado conforme descrito na literatura (LU et al. 1991). O grau de substituição (DS) foi controlado pela quantidade de cloreto de 3,3-dimetilacrilóila. As proporções de dextrana (DX), cloreto de 3,3-dimetilacrilóila (AC) e trietilamina (TEA) foram respectivamente DX- AC1 (1.0:1.0:6.7), DX- AC2 (1.0:0.70:6.7) e DX- AC4 (1.0:0.15:6.7).

A preparação do hidrogel de dextrana por fotointercruzamento foi baseado em trabalhos anteriores sobre polimerização de metacrilato de metila (MMA) fotoiniciado pelo corante tionina na presença de amins como co-iniciador (RODRIGUES et al., 1999; RODRIGUES;

NEUMANN, 1998; RODRIGUES et al., 1999) e conduzida da seguinte forma: os precursores do hidrogel de dextrana a 3.5% (w/v) foram dissolvidos juntamente com ThH^+ e TEA em solução aquosa e as soluções resultantes foram irradiadas com um fotopolimerizador Kavo operando a 600 mW e em ausência de oxigênio. Após a irradiação, os hidrogéis foram precipitados, lavados e secos a vácuo.

A caracterização dos produtos de síntese foi feita através de medidas de RMN- ^1H e de RMN- ^{13}C utilizando um espectrômetro DRX500 Bruker a 500 MHz.

Resultados

A Figura 1 apresenta os deslocamentos químicos de RMN- ^1H da dextrana juntamente com aquele obtido para a dextrana acrilatada (DX-AC2) para efeitos de comparação e acompanhamento da incorporação dos grupos vinila após a reação com cloreto de 3,3-dimetilacrilóila.

A Figura 2 mostra os novos sinais que aparecem no espectro de RMN- ^{13}C da dextrana após a incorporação do grupo acrilato.

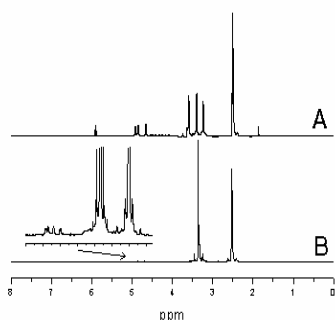


Figura 1. Espectros de RMN- ^1H de dextrana (A) e acrilato de dextrana DX-AC2 (B).

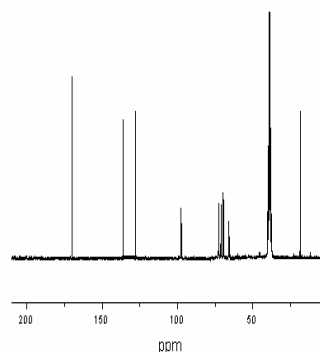


Figura 2. Espectro de RMN- ^{13}C da dextrana acrilatada DX-AC2.

Discussão

Os deslocamentos químicos de RMN- ^1H (Figura 1.A) da dextrana foram avaliados, estando de acordo com a literatura (KIM et al., 1999; ZHANG et al., 1998; DIJK-WOLTHUIS et al., 1997). Novos deslocamentos confirmaram a incorporação dos grupos vinila na dextrana acrilatada, como exemplificado na Figura 1.B para o derivado DX-AC2: 5.9 ppm, que corresponde ao hidrogênio adjacente a dupla ligação ($\text{C}=\text{C}-\text{H}$); 1.9 ppm, hidrogênio do substituinte CH_3 no grupo acrilato; dois picos dos prótons anoméricos, um a 4.5 ppm que corresponde a dextrana e outro a 4.7 ppm, atribuído aos prótons anoméricos (C-1) no qual a hidroxila vizinhança ao carbono C-2 reagiu para formar um éster (KIM et al., 1999). O pico a 2.5 ppm em ambos os espectros (Figura 1.A e 1.B) são devidos ao solvente, $\text{DMSO}-d_6$. Após a esterificação ocorreram modificações no espectro como consequência dos diferentes ambientes eletrônicos formados (CLEMENTT, 1973).

Novos sinais aparecem no espectro de RMN- ^{13}C da dextrana após a incorporação do grupo acrilato, conforme a Figura 2: 170 ppm, carbono da carbonila (SILVERSTEIN; WEBSTER, 1991); 19.0 ppm, substituinte metílico do grupo acrilato ($\text{CH}_3-\text{C}=\text{C}$) (LU et al., 1991; KIM, 1999); e 137 ppm e 127 ppm, carbonos da dupla ligação ($\text{C}=\text{C}$) (Lu et al., 1991). Outros sinais são atribuídos à carbonila da dextrana (ZHANG et al., 1998; DIJK-WOLTHUIS et al., 1997; KRENTSEL et al., 1997) e o sinal intenso em ~ 40.0 ppm é atribuído ao solvente ($\text{DMSO}-d_6$) (SILVERSTEIN; WEBSTER, 1991). Os sinais em 137 ppm e 127 ppm no espectro de RMN- ^{13}C da dextrana acrilatada diminuem após a irradiação, indicando o consumo da dupla ligação durante a reação de fotocruzamento.

Ambos comportamentos foram semelhantes para os demais derivados de dextrana obtidos.

Conclusão

Com o intuito de ampliar o leque de possibilidades de utilização de polissacarídeos solúveis em água, como dextrana, no desenvolvimento de carregador de drogas, hdrógeis foram desenvolvidos a partir de um precursores baseado em dextrana. Estes foram irradiados por luz em presença de sistema fotoiniciador adequado e, após a reação que gerou o inter cruzamento das cadeias de dextrana, o hidrogel foi obtido.

Os produtos foram caracterizados por Ressonância Magnética Nuclear (RMN) através da qual foi possível confirmar a reação proposta, um método ainda pouco difundido de produção de hidrogel por via fotoquímica.

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.
- CLEMENTT, C. J. Determination of the Molar Substitution of Cellulose ether using Proton Magnetic Resonance. **Anal. Chem.** V. 45, n. 4, p. 186-191, 1973.
- DAVIDSON, E.G. **Carbohydrate Chemistry.** New York: Rinhart and Winston.; 1967.
- DIJK-WOLTHUIS, W.N.E.; KETTENES-VAN DEN BOSCH, J.J.; VAN DER KERK-VAN HOOFF, A.; HENNINK, W.E. Reaction of Dextran with Glycidyl Methacrylate: an Unexpected Transesterification. **Macromolecules.** V. 30, n. 11, p. 3411-3413, 1997.
- 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.; WON, C.Y.; CHU, C.C. Synthesis and characterization of dextran-maleic acid based hydrogel. **J. Biomed. Mater. Res.** V. 46, n. 2, p. 160-170, 1999.
- KRENTSEL, L., CHAUBET, F., REBROV, A., CHAMPION, J., ERMAKOV, I., BITTOUN, P., FERMANDJIAN, S., LITMANOVICH, A., PLATÉ, N., JOZEFONVICZ, J. Anticoagulant activity of functionalized dextrans, structure

analyses of carboxymethylated dextrans and Monte Carlo simulations. **Carbohydrate Polymers.** V. 33, n. 1, p. 63-71, 1997.

- 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. Synthesis and Investigation of Chitosan Derivatives formed by Reaction with Acyl Chloride. **J. Carbohydr. Chem.** V. 24, n. 1, p. 41-54, 2005.
- RODRIGUES M. R. Hydrophobic Derivatives of Dextran Polysaccharide: Characterization and Properties. **J. Carbohydr. Chem.** V. 24, n. 7, p. 733-744, 2005.
- SILVERSTEIN, R.M.; WEBSTER, F.W. **Spectrometric Identification of Organic Compounds.** New York: John Wiley&Sons, 1991.
- ZHANG, J.; PELTON, R.; WAGBERG, L. Aqueous Biphasic Formation by Mixtures of Dextran and Hydrophobically Modified Dextran. **Colloid. Polym. Sci.** V. 276, n. 6, p. 476-482, 1998.