



HIDROGÉIS DE POLI(ÁLCOOL VINÍLICO)/POLI(N-2-PIRROLIDONA) PARA LIBERAÇÃO DE FÁRMACO

¹Maria J. A. Oliveira*, ¹Kiriaki M. S. Rodrigues, ²Tamires F. Oliveira, ¹Duclerc F. Parra, ¹Ademar B. Lugão

1-Instituto de Pesquisa Energéticas Nuclear (IPEN), Centro de Química e Meio Ambiente (CQMA), Av. Professor Lineu Prestes, 2242, 05508-900, São Paulo, Brasil. mariajho@yahoo.com.br.

2-Faculdades Oswaldo Cruz, Rua Brigadeiro Galvão n°. 540, São Paulo - SP Brasil

POLY(VINYL ALCOHOL) /POLY(N-VINYL-2-PIRROLIDONE) HYDROGELS FOR DRUG DELIVERY

Abstract

The current study of the polymeric science considers the biomedical science as one of the most important areas of application of modified polymeric structures as new materials. An example, is the poly(vinyl alcohol) (PVAI) and poly(N-vinyl-2-pyrrolidone) (PVP) polymer of great interest due to its specific characteristics for biomedical applications. The synthesis of modified polymeric hydrogel of PVAI and poly(N-vinyl-2-pyrrolidone) (PVP) with citric acid was processed using chemical crosslinking. The characterization of the hydrogels was conducted by differential scanning calorimetry (DSC), thermogravimetric analysis (TGA), swelling and gel fraction. The results obtained of hydrogels as strength, flexibility; low toxicity and sol-gel content are satisfactory to test in drug delivery.

Introdução

Membranas hidrofílicas à base de hidrogéis têm potencialidade para ser aplicadas nas mais diversas áreas principalmente biomédicas. São membranas compostas por sistema polimérico também reticulados ou entrelaçados ^[1], ou por um copolímero enxertado, em que um deles forma o esqueleto principal e o outro uma ramificação ^[2]. Uma membrana assim composta é um sistema que pode através de absorção de água expandir-se. Se praticamente desidratadas também podem intumescer até o estado de equilíbrio e conservar a sua função e a forma original. Esta é uma propriedade essencial apresentada pelos hidrogéis, o que os tornam interfaces biocompatíveis com uma ampla variedade de aplicações ^[3], além da molhabilidade apresenta-se permeáveis a substâncias biologicamente ativas. Membranas hidrofílicas à base de poli(N-vinil-2-pirrolidona) (PVP) e poli(álcool vinílico) (PVAI), são conhecidas por sua inércia química e propriedades biomédicas adequadas, sendo utilizados como recobrimento em ferimentos de queimaduras, próteses vascular, membranas artificiais cartilaginosas para hemodiálises, uso veterinário, agricultura, entre outras aplicações ^[4,5].

Diante dos desconfortos causados pela aplicação dos fármacos da terapia da leishmaniose cutânea e ainda dos efeitos colaterais dos fármacos ^[6], propõe-se o desenvolvimento de hidrogel de fácil utilização sobre superfície cutânea. Estes terão a função de liberar o fármaco quando imobilizado na matriz de PVAI + PVP.

Materiais e métodos

PVAI (Mw = 85000, grau de hidrólise 98.4%) Celvol™ 325 fornecido pela Dermet Agekem. PVP Kollidon 90F proveniente da Basf, ácido cítrico (99.9 %) fornecido pela Merck e ácido clorídrico da Labsynth.

As formulações foram obtidas a partir da dissolução em água de PVAI (10%*m/v*) utilizando-se aquecedor com agitador magnético e temperatura entre 80 – 85 °C por um período de 40 minutos para a solubilização total do PVAI e 10% de PVP (*m/v*) utilizando-se aquecedor com agitador magnético e temperatura 90 °C até a solubilização do PVP. Após a dissolução dos reagentes PVAI e PVP juntaram-se as duas soluções e foram elaboradas as formulações com diferentes proporções de ácido cítrico, tabela 1. A reticulação química foi efetivada usando-se como catalisador o HCl. A solução final de cada formulação foi colocada em placas de Petri com 85 mm de diâmetro e deixada à temperatura ambiente por cinco dias para completar a reticulação. As amostras foram lavadas em água destilada para extração de possíveis resíduos indesejáveis.

Tabela 1– Formulações de hidrogéis normalizadas para 100 de água em % (w/w), em água.

	F1	F2	F3	F4
PVAI	10	10	10	10
PVP	10	10	10	-
Ácido cítrico	0.5	2.0	3.0	-
HCl	0.5	0.5	0.5	-

Intumescimento e Fração gel

Após a síntese, as amostras de membranas foram secadas em estufa a 60°C até a massa constante. Foram então imersa na água destilada e pesadas em intervalos de tempo até um período total de 48h para a determinação do grau de inchamento. O resultado foi obtido usando-se a equação A.

$$\text{Intumescimento (\%)} = (m_s - m_d)/m_d \times 100 \quad (\text{A})$$

Cuja unidade é (g H₂O.g⁻¹) e onde: o *m_s* é a massa do polímero intumescido e o *m_d* é a massa do polímero seco.

A fração do gel foi obtida também a partir das amostras secas. Foram pesadas e colocadas em rede de aço inox (500 mesh) e imersas em água fervendo dentro de balões engatados ao destilador de refluxo, por um período de 12h. A amostra após extração foi secada em estufa a 60 °C e a fração gel do material foi calculada pela equação B.

$$\text{Fração gel (\%)} = m_f/m_i \times 100 \quad (\text{B})$$

onde: m_i é a massa da amostra seca antes da extração e m_f é a massa final residual da amostra após a extração e secagem.

Métodos de caracterização por análise térmica

As membranas, após reticulação química foram submetidas a ensaios de caracterização térmica a partir de análise termogravimétrica de TGA/DTGA em aparelho Mettler-Toledo SDTA/851^e (taxa de aquecimento: 10°C/min, de 25 a 600°C, sob fluxo de N₂ (10 mL/min)). Com esta análise, foi possível obter o intervalo de temperatura de desidratação, a porcentagem de resíduos, o teor de água dos hidrogéis analisados, bem como o perfil de decomposição característico das membranas de PVAI/PVP provenientes da reticulação química.

A caracterização técnica de Calorimetria Exploratória Diferencial DSC foi executada em aparelho Mettler-Toledo DSC822^e verificando-se os eventos de ambos os polímeros e as alterações provenientes da reticulação química.

Resultados e discussões

Pelo gráfico de intumescimento pode ser observado o equilíbrio de absorção de água nas matrizes de hidrogel. Na figura 1 estão comparadas as curvas de intumescimento em relação à matriz de PVAI (F4). Observa-se que devido à presença de PVP a matriz PVAI + PVP + 0.5 % de ácido cítrico intumesce relativamente mais do que a que contém apenas PVA. As matrizes com 2 e 3% de agente reticulante, respectivamente F2 e F3, intumescem menos que F4 demonstrando que apesar de terem PVP em sua composição não atingem o grau de intumescimento relativamente alto devido à reticulação química. Uma matriz PVP + PVAI sem agente reticulante para comparação, quando colocada em água destilada, não formou gel e impossibilitou a pesagem devido à desintegração. Este sistema sem agente reticulante não se mantém estável assim como o PVP 10% que também não formou matriz para comparação.

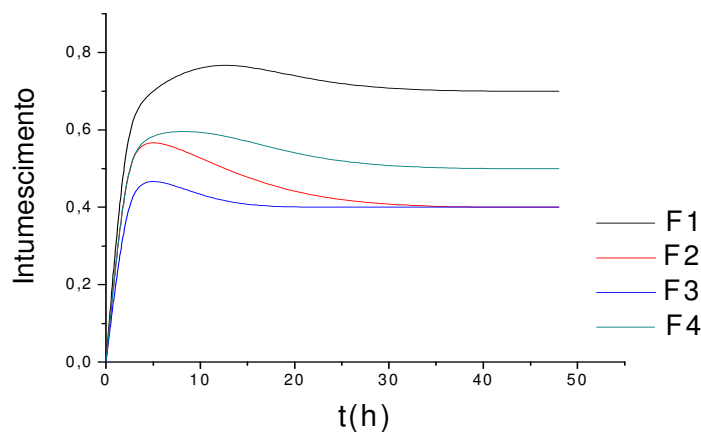


Figura 1 — Curvas de intumescimento do filme de PVAI + PVP + Ácido cítrico em contato com água : F1(PVAI/PVP/ 0,5% AC); F2 (PVAI/PVP/2% AC); F3 (PVAI/PVP/ 3% AC) e F4 (PVAI)

A tabela 2 mostra a porcentagem da fração gel das matrizes de hidrogéis. A partir do conteúdo fração gel podemos verificar a extensão de reticulação da matriz, esse resultado está relacionado à capacidade de intumescimento. Quanto maior o grau de reticulação da matriz menor é o grau de intumescimento, e isto foi verificado nas formulações F2 e F3 que possuem o maior valor de gel e intumescem menos.

Tabela 2 – Fração gel em porcentagem (%) das matrizes de hidrogel

F1	PVP + PVAI + 0,5Ac	41.06
F2	PVP + PVAI + 2,0Ac	59,6
F3	PVP + PVAI + 3,0Ac	67.10
F4	PVAI puro	40.7

Importante ressaltar que a membrana reticulada apresenta um resultado de maior estabilidade térmica como observado na figura 2. O evento de decomposição do PVAI que se inicia em 273°C é deslocado para uma temperatura superior, de acordo com a tabela 3, até cerca de 22°C nas concentrações utilizadas no estudo, evidenciando o aumento da estabilidade térmica. O evento de decomposição do PVP não sofre alteração significativa. Os valores de perda de massa das membranas e de resíduo final são praticamente os mesmos.

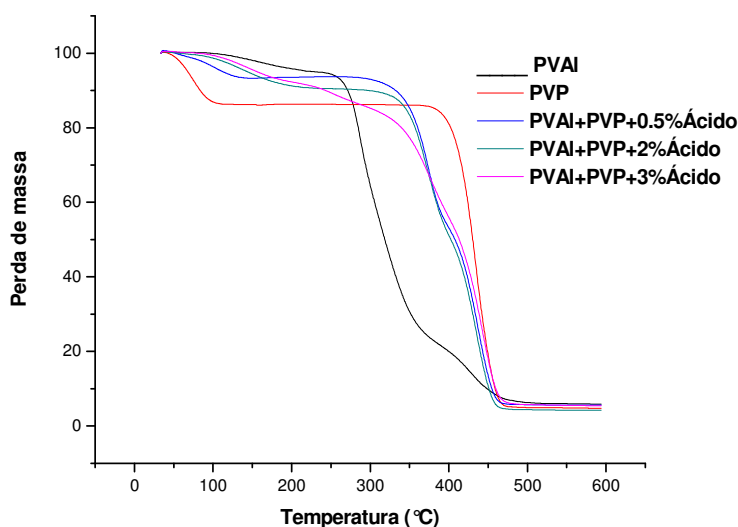


Figura 2 – Curvas termogravimétricas das matrizes de hidrogéis PVP + PVAI + ácido cítrico

Tabela 3- Resultados da perda de massa, resíduo e T_{onset} das matrizes de hidrogéis reticuladas.

	T_{onset}	Perda de massa	Resíduo
PVP puro	410.7	81.6	4.8
PVAI puro	273.3	90.0	5.9
PVP + PVAI + 0.5Ac	379.8	88.6	5.6
PVP + PVAI + 2.0Ac	379.5	89.0	4.2
PVP + PVAI + 3.0Ac	395.8	88.0	5.5

A figura 3 apresenta a comparação das curvas de DTGA comprovando o aumento da estabilidade térmica através do deslocamento da temperatura máxima de decomposição do PVAI, após a adição do reticulante. Observa-se na mesma figura que o PVP se mantém.

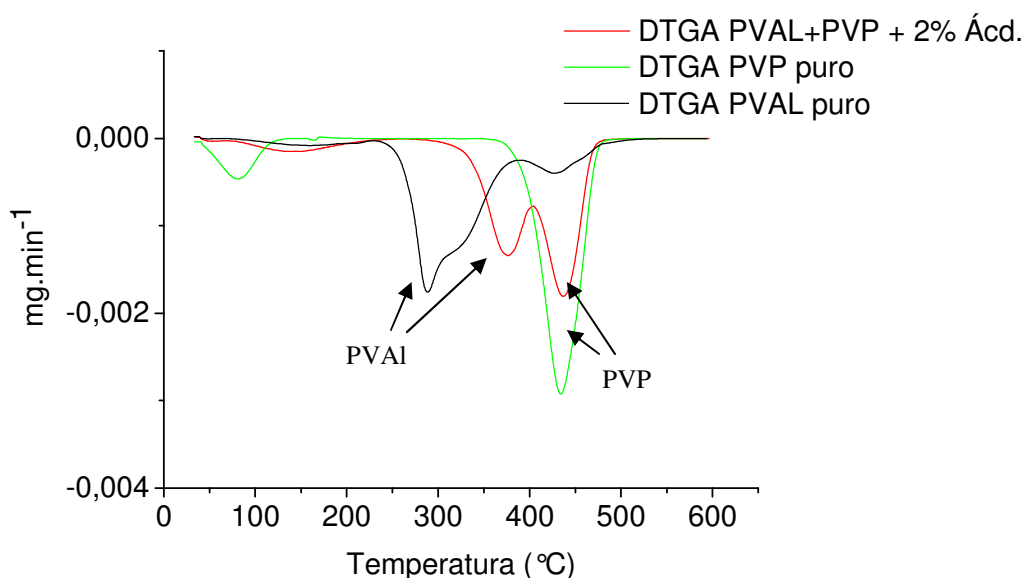


Figura 3 – Curvas DTGA das matrizes PVAI / PVP / PVAI+PVP+2,0% de Ácido cítrico

A figura 4 mostra as curvas de DSC das membranas de hidrogel. O pico observado a 150°C atribuído ao PVP sofreu praticamente nenhum deslocamento, porém nesse evento também há a contribuição de desidratação do PVAI. O pico atribuído à fusão do PVAI (231°C) é deslocado de cerca de 7°C com diminuição de intensidade. Isto indica que com a reticulação química do PVA dificultou-se a cristalização do PVP ou de cadeias não reticuladas do PVA. O evento a 313°C atribuído à decomposição é deslocado em todas as amostras contendo PVAI/PVP/ácido cítrico, novamente indicando aumento de estabilidade das membranas reticuladas quimicamente.

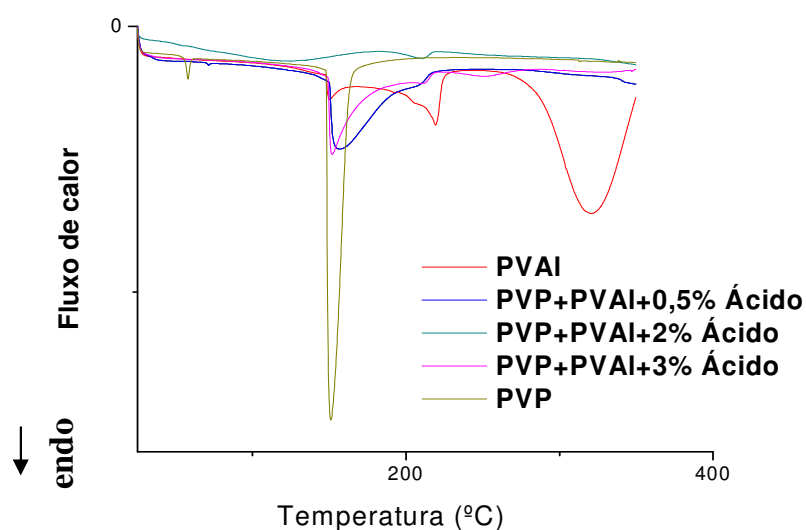


Figura 4 – Curvas DSC PVP + PVAI variando a porcentagem de ácido cítrico

As figuras 5, 6 e 7 ilustram as membranas de hidrogel conforme obtidas mostrando como são transparentes, flexíveis e maleáveis. São matrizes hidrofílicas que quando em contato com soluções aquosas ou de fluidos biológicos incham podendo reter fármacos sem alterar essas propriedades e podendo portanto, ser testadas para diversas aplicações, figura 8.



Figura 5 - Hidrogel PVAI + PVP + 2.0% ácido cítrico



Figura 6- Hidrogel PVAI+PVP+3.0 % ácido cítrico



Figura 7 – Hidrogel PVAI + PVP +0.5% ácido cítrico



Figura 8 – Simulação do uso do hidrogel

Conclusões

Com base nos resultados da fração gel, intumescimento, TGA e DSC foi confirmada a reticulação do PVAI nas membranas de PVA/PVP reticuladas com o ácido cítrico. Com o aumento das concentrações testadas a matriz apresentou maior extensão de reticulação e maior estabilidade térmica.

Agradecimentos

Agradecemos a FAPESP (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo) processo 06/53634-3, ao IPEN (Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares) e ao técnico Eleosmar pela execução das análises térmicas.

Referências Bibliográficas

1. A. Bevington; Comprehensive polymer science. Ed. Colin Booth & Colin Prince. Interpreting polymer network, p. 423-436. 1990
2. E. B. Mano; Introdução a polímeros, Ed Edgard Blücher Ltda. São Paulo, 1986.
3. L. F. Miranda; Estudos de parâmetros de processo para a síntese de membranas hidrofílicas. Tese de Doutorado em Ciências na Área de Tecnologia Nuclear – IPEN Universidade de São Paulo, 1999.
4. J. M. Rosiak & J. Olejniczak; Medical applications of Radiation Formed Hydrogels. Radiat. Phys. Cehem, Volume 42, n-46, p. 903-906, 1993.
5. S. G. Lorenzetti; Géis de poli(N-vinil-2-pirrolidona) para uso veterinário: VIII Seminário Anual, p. 43-44, 2002
6. Ministério da Saúde. Assessoria de Comunicação e Educação em Saúde – NED/ASCOM/FUNASA. Manual de Controle da Leishmaniose Tegumentar Americana. Brasília/DF, 2000