IPEN / CNEN - SP
BIBLIOTECA
Produção Científica

RADIAÇÃO GAMA NA OBTENÇÃO DE "POLÍMEROS INTELIGENTES"

COLEÇÃO PTC
DEVOLVER AO BALCÃO DE EMPRÉSTIMO

Flavia Martellini*, Mario Carenza**, Olga Z. Higa*
*Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN/CNEN-SP)
Travessa R, 400 - Cidade Universitária - USP-SP
E-mail: Martelli@net.ipen.br

**Istituto di Fotochimica e Radiazioni d'Alta Energia (FRAE-CNR)
Via Romea, 4 - Padova - Italia

RESUMO

Polímeros inteligentes podem ser definidos por aqueles que respondem a pequenos estímulos químicos ou físicos com ampla mudança nas propriedades tais como os hidrogéis termosensíveis que são de muito interesse na biotecnologia e medicina. Neste trabalho sintetizamos hidrogéis termosensíveis compostos de acriloil L-prolina metil éster (A-ProOMe) e 2-etil-2(hidroximetil)-1,3-propanediol trimetacrilato (TMPTMA) como agente reticulante, por meio de radiação gama proveniente de uma fonte de ^{60}Co. O comportamento de intumescimento dos hidrogéis obtidos foram examinados em água na faixa de temperatura de 0-60° C, mostrando que os géis exibem uma característica termosensível e reversível tal como intumescimento a baixas temperaturas e contração a altas temperaturas, com forte dependência da composição dos monômeros.

Descritores: Polímeros inteligentes, hidrogéis termosensíveis, biomateriais, dispositivos de liberação controlada de fármacos.

ABSTRACT

"Intelligent polymers" can be defined as those polymers which respond with large property changes to small physical or chemical stimuli just as the thermo-responsive hydrogels that are evidently interest for biotechnology and medicine. Polymer gels consisting of acryloyl-L-proline methyl ester (A-ProOMe), dimethyl methacrylate and 2-ethyl-2(hydroxymethyl)-1,3-propanediol trimethacrylate (TMPTMA) were synthesized by radiation-induced polymerization, using gama-rays from a ^{60}Co source. The percent swelling behavior of the obtained gels was examined in water in the range of 0-60° C showing that gels exhibit a characteristic thermo-response such as low-temperature swelling and high-temperature deswelling, depending strongly upon monomer composition.

Key word: Intelligent polymers, thermally reversible hydrogels, drug delivery systems, biomaterials.

INTRODUÇÃO

Os hidrogéis são redes poliméricas que absorvem *solventes causando macroscópicas* mudanças nas dimensões[1]. Nos últimos anos aumentou o interesse em hidrogéis sensíveis a estímulos. Estes novos tipos de hidrogéis recebem o nome de "materiais inteligentes", pois respondem com mudanças pronunciadas a pequenas variações do meio (pH, temperatura, força iônica, presença de certas substâncias, luz, campo elétrico e outros)[2]. A resposta do sistema é visivel a olho nu como a formação de uma nova fase, no caso de soluções homogêneas e uma abrupta contração ou intumescimento, no caso dos hidrogéis.

Estes sistemas são de grande interesse para biotecnologia e medicina pois compõem uma variedade de biomateriais. A aplicação dos hidrogéis como biomateriais compreende: a desidratação de suspensões, concentração de soluções protéicas, membrana com permeabilidade controlada, purificação e isolamento de biomoléculas, imobilização de biocatalizadores e criação de dispositivos de liberação controlada de medicamentos[3].

Em particular os géis com resposta a mudança de temperatura tem sido sintetizados vislumbrando a obtenção de materiais biomédicos inteligentes como dispositivos de administração controlada de medicamentos.

Neste trabalho apresentaremos a caracterização de um hidrogel termosensível de última geração poli acriloil-L-prolina metil ester poli(A-ProOMe) pelo grau de intumescimento, propriedade mais importante deste tipo de material.[4]. Esta propriedade está diretamente ligada a liberação do fármaco uma vez que a superfície dos hidrogéis tem uma função reguladora.

MATERIAIS E MÉTODOS

Preparação dos hidrogéis termosensíveis

O poli(A-ProOMe) foi preparado a partir de uma mistura do monômero A-ProOMe com o TMPTMA em diversas proporções como mostra a Tabela I. As misturas foram colocadas em tubos de polipropileno e borbulhados com nitrogênio com o intuito de retirar o oxigênio do meio. A reação de polimerização foi induzida por radiação gama proveniente de uma fonte de ^{60}Co, a uma taxa de dose de 0,365 Gy/s em

IPEN-DOC- 4648

temperatura ambiente

Reagentes

- Acriloil-L-prolina metil éster (A-ProOMe)
- Dimetilacrilamida (DMAA) (Aldrich Chem. Company)
- 2-etil-2(hidroximetil)-1,3-propanodiol trimetacrilato (TMPTMA) - (Aldrich Chemical Company).

Tabela I - Composição da preparação dos hidrogéis poli(**A-ProOMe)** acriloil-L-prolina metil éster e TMPTMA em m/m.

17	100	0,5
16	100	1
6	100	3
7	100	6
8	100	10
9	100	13
10	100	19

Após a irradiação, as matrizes poliméricas sólidas e transparentes foram retiradas de cada molde plástico, obtendo-se um cilindro que foi cortado em várias partes originando discos com 1,5 mm de espessura.

Os hidrogéis poliméricos compostos pela A-ProOMe apresentam uma característica de sensibilidade à temperatura que intumescem em baixas temperaturas (até 0° C, pois utilizamos água como solvente) e contraem-se em temperaturas elevadas. Desta forma classificam-se como hidrogéis termosensíveis[5].

Grau de Intumescimento dos Hidrogéis Termosensíveis

Os hidrogéis termosensíveis têm a propriedade de se intumescer devido uma variação de temperatura do meio, voltando ao seu estado normal após esta variação[2].

Com relação a propriedade de intumescimento, o experimento foi realizado com o objetivo de pesquisar a melhor fase de transição dos hidrogéis, ou seja, a maior variação no intumescimento já que a proporção entre monômero e agente reticulante na preparação do hidrogel é vital para emprego do mesmo na liberação controlada de medicamento.

O grau de intumescimento (Sw) de um hidrogel termosensível é determinado pela quantidade de água absorvida ou expelida durante uma variação de temperatura, ou seja, a diferença entre a massa do polímero intumescido (W) numa dada temperatura, pela massa seca (W_o) (liofilizada) do mesmo, dividida pela mesma massa do polímero intumescido (W). Sendo assim, a equação (A) correspondente é:

$$\%Sw = \frac{W - W_o}{W} x\,100 \qquad (A)$$

W = massa do hidrogel intumescido (mg);

W_o= massa do hidrogel liofilizada á 0°C (mg);
%Sw = grau de intumescimento.
Todos as medidas foram feitas durante um tempo suficiente para chegarem ao equilíbrio (mínimo 24h).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

As sete amostras com diferentes concentrações de agente reticulante foram analisadas quanto ao grau de intumescimento.

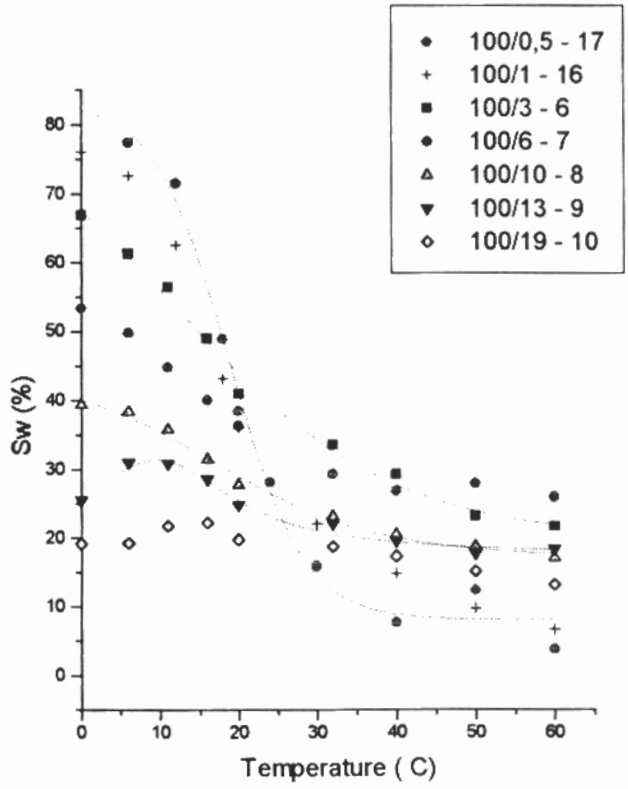

Figura 1: Efeito da temperatura no intumescimento dos hidrogéis poli(A-ProOMe) obtidos com diferentes porosidades.

Pode-se notar com clareza na Figura 1 que com o aumento da densidade de reticulção há uma diminuição da variação do grau de intumescimento, observa-se pouca declividade na maioria das amostras que contém mais de 3% em sua composição do agente reticulante. A região de maior declividade no entanto, encontra-se na faixa de até 20 °C com uma suave inclinação após esta medida. A dependência da temperatura na mudança do volume antes ou após a faixa de transição de fase, ou da faixa de temperatura da forte contração do gel, muda gradualmente tornando-se cada vez mais fraca. As amostras 3, 16 e 17 apresentam uma mudança de fase bem definidas próximas à 17 °C. É sabido que o poli(A-ProOMe) apresenta uma transição de fase à 14 °C [5]. Este fenômeno da mudança das dimensões das moléculas ocorre devido a uma agregação das moléculas uma vez que a prolina é um dos grupos laterais da mesma reproduzindo o comportamento da cadeia de uma proteína. Os hidrogéis 3, 16 e 17 podem ser indicados no uso como matrizes na obtenção sistemas de

CONCLUSÕES

Os hidrogéis poli(A-ProOMe) foram obtidos por irradiação gama e tratados em água por 24 horas em diferentes temperaturas, após terem sido pré-intumescidos à 0 °C (sistema gelo) por no mínimo 24 horas. O grau de intumescimento máximo apresentado pelo poli(A-ProOMe) foi de 82% no hidrogel que contém a menor densidade reticulante (0,5%). Portanto, o aumento do grau de reticulação diminui a variação do grau de intumescimento. Todos os hidrogéis preparados apresentam uma característica termosensível, intumescem com a diminuição da temperatura e contraem-se com o aumento da mesma. Estes materias por apresentarem estas características acima citadas podem ser utilizados como dispositivos de liberação controlada de medicamentos.

AGRADECIMENTOS

Capes, CNPq

REFERÊNCIAS

(1) GEHRKE, S. Synthesis, equilibrium swelling, kinetics and applications of environmentally responsive gels. ***Adv. Polym. Sci.,*** ***110***:81-144, 1993.

(2)HOFFMAN, A.S. Applications of thermally reversible polymers and hydrogels in therapeutics and diagnostics. ***J. Controlled Release,*** ***6***:297-305, 1987.

(3) HOFFMAN, A.S. ***Macromol. Symp.*** ***98***:645-665, 1995.

(4) GEHRKE, S.; LEE, P.I. Hydrogels for Drug Delivery Systems. In: TYLE, P., ed. ***Specialized Drug Delivery Systems.*** New York, Marcel Dekker, Inc., 1990, p.333-92.

(5) YOSHIDA, M.; OMICHI, H.; KATAKAI, R. ***Eur. Polym. J.,*** ***28***(9):1114-45, 1992.

(6) DOMG, L.C.; HOFFMAN, A.S. ***J. Controlled Release,*** ***13***:21-31, 1990.