

SILICONE DE ALTA PUREZA COMO MATRIZ POLIMÉRICA EM SISTEMA DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS

Sizue O. Rogero^{1*}, José S. Sousa¹, Tamiko I. Ikeda², Áurea S. Cruz², Luiz T. Lima³ Ademar B. Lugão¹

¹ Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares – IPEN/CNEN-SP – Av. Lineu Prestes, 2242, Cidade Universitária, São Paulo, CEP 05508-900 – sorogero@ipen.br;

² Instituto Adolfo Lutz – aureacruz@ial.gov.sp.br

³ Plastiviva – plastiviva@plastiviva.com.br

Crosslinked Silicone as Polymeric Matrix in Drug Delivery System.

Silicone is an important biomaterial used mostly as *breast prostheses*. However, its use as matrix for drug delivery requires further investigation. Presence of oligomers and catalysis residues can be a concern. This work proposes to study the use of a catalysis-free system as a way of crosslinking. Two medical-grades oligomers of silicone were evaluated. The crosslinking was performed by ionizing radiation and physical-chemical properties as well as biocompatibility were assessed. Both grades achieved high gel content determined by gel fraction measurement. The cytotoxicity assay, also confirmed no toxicity property of the material.

Introdução

Na área de biomateriais poliméricos tem-se dado grande importância ao estudo de matrizes poliméricas para compor sistema de liberação de maneira controlada de fármacos. O silicone apresenta propriedades interessantes e também biocompatibilidade. Neste trabalho obteve-se a reticulação por radiação ionizante de dois tipos de silicone. A radiação ionizante possibilita a reticulação do silicone sem o uso de catalizadores ou iniciadores químicos potencialmente tóxicos. Foram realizados estudos das propriedades físico-químicas e de citotoxicidade *in vitro* do silicone com o objetivo de obtenção de matrizes para compor um sistema de liberação de fármacos.

Experimental

Silicones tipo1 (Silic1) e tipo2 (Silic2), grau biomedico da Dow Corning, foram irradiados nas doses de 25, 50 e 75 kGy, numa fonte de ⁶⁰Co, acondicionados em seringas de plástico (tabela1).

Após a irradiação os tarugos dos silicones reticulados foram cortados em fatias com dimensões e massas determinadas de acordo com o teste a ser realizado.

Os ensaios de intumescimento e de fração gel foram realizados com tolueno de grau analítico segundo metodologia descrita por Kodama⁽¹⁾.

Ensaio de Intumescimento

As amostras foram pesadas e o ensaio foi realizado com as amostras imersas em tolueno de grau analítico até atingirem o equilíbrio dinâmico de difusão.

Tabela 1– Relação das amostras de silicone e condições de irradiação em fonte ⁶⁰Co.

Amostras	Dose de irradiação		
	25kGy	50kGy	75kGy
Silicone tipo1	Silic1-25	Silic1-50	Silic1-75
Silicone tipo2	Silic2-25	Silic2-50	Silic2-75

Ensaio de Fração Gel

As amostras taradas foram submetidas à extração em extrator Soxhlet com tolueno grau analítico, durante 40h. Após este período as amostras foram secas e suas massas determinadas.

Ensaio de Citotoxicidade

O teste foi realizado de acordo com a norma ISO 10993-5⁽²⁾ colocando-se os extratos dos silicones reticulados via radiação ionizante na dose de 50kGy em contato com as células da linhagem celular NCTC-clone L929[ATCC-(CCL1)] em cultura. A toxicidade foi determinada pela medida da viabilidade celular através da incorporação do vermelho neutro, de acordo com metodologia descrita anteriormente⁽³⁾.

Resultados e Discussão

Após irradiação das amostras de silicones verificou-se que na dose de 25kGy não houve reticulação adequada para manuseio da matriz polimérica. Portanto estas amostras irradiadas a 25kGy foram desprezadas.

Na figura 1 estão apresentadas as curvas de intumescimento dos dois tipos de silicone irradiados em duas doses diferentes.

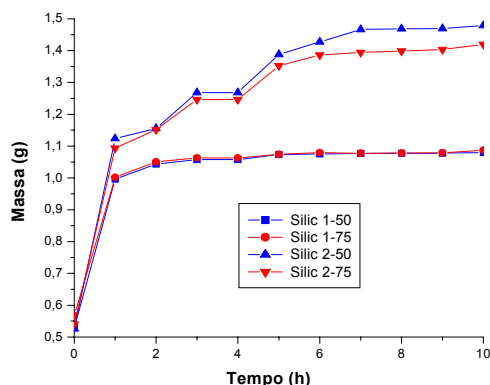


Figura 1 – Ensaio de Intumescimento dos silicones Silic1 e Silic2 irradiados a 50 e 75kGy.

As amostras de silicones testadas apresentaram o mesmo grau de intumescimento tanto na dose de 50kGy como na de 75kGy, não houve diferença de comportamento da amostra irradiada nas duas doses, como mostra a Figura 1. A amostra Silic2 apresentou grau de intumescimento maior que a amostra Silic1, portanto menor reticulação.

A % da fração gel das amostras irradiadas foram de 95% para todas as amostras, com exceção do Silic 1, reticulado na dose de 50kGy, de 92% (Tabela 2). Esses resultados de intumescimento e fração gel demonstraram que a reticulação nos dois tipos de silicone, nas doses de 50 e 75 kGy, foram semelhantes. Porém, uma análise do intumescimento indica que as amostras de Silic1 reticulam mais facilmente. Normalmente podemos interpretar que a massa molar do Silic1 é maior que a do Silic2. Porém, há possibilidade da presença de oxigênio afetar os resultados, portanto ensaios em ausência de oxigênio (presença de nitrogênio) devem ser realizados.

Tabela 2– Resultados do Ensaio de Fração Gel dos silicones irradiados nas doses de 50 e 75kGy.

	Fração Gel (%)	
	Silic 1	Silic 2
50kGy	92	95
75kGy	95	95

O silicone é um material fortemente hidrofóbico, possuindo elevada resistência à hidrólise. Em estudos futuros de liberação do fármaco em solução aquosa supõe-se que a liberação do mesmo deverá ocorrer por difusão.

No ensaio de citotoxicidade as amostras Silic1 e Silic2, reticuladas numa dose de 50kGy, apresentaram comportamento semelhante ao controle negativo, ou seja, não citotóxico (Fig 2). Os controles negativo e positivo no ensaio servem para demonstrar a resposta celular quanto a ausência ou presença de toxicidade. O controle positivo apresentou-se tóxico com índice de citotoxicidade (IC_{50%}) de 24, significando que o extrato do material usado como controle positivo, na concentração de 24%, lesa ou causa morte de 50% da população celular no ensaio.

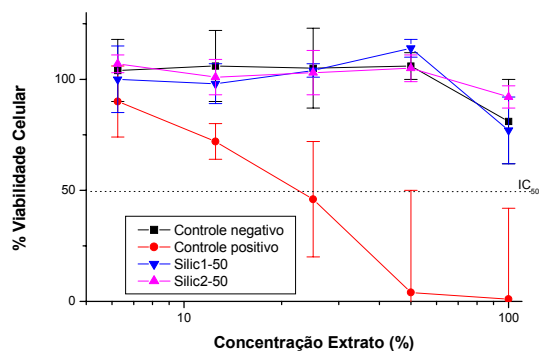


Figura 2 – Curvas de Viabilidade Celular no Ensaio de Citotoxicidade pela incorporação do corante vital vermelho neutro das amostras de silicones irradiadas na dose de 50kGy.

Conclusões

Os dois tipos de silicones estudados neste trabalho apresentaram propriedades adequadas e não apresentaram toxicidade no teste *in vitro* de biocompatibilidade indicando que podem ser utilizados como matrizes poliméricas num sistema de liberação de fármacos. Os estudos devem ser continuados com incorporação de fármacos e ensaios de liberação *in vitro*. Após sucesso de incorporação e liberação, os testes de biocompatibilidade devem prosseguir com ensaios *in vivo* em animais de laboratório antes dos testes pré-clínicos.

Agradecimentos

Dow Corning pelo fornecimento de amostras de silicones; Embrarad pela irradiação das amostras; Biolab-Sanus Farmacêutica Ltda pelo apoio financeiro.

Referências Bibliográficas

1. Y. Kodama, Dissertação de Mestrado, Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares – IPEN/CNEN-SP, 1997.
2. International Standard Organization: Biological Evaluation of Medical Devices – Part 5: Tests for Cytotoxicity: *in vitro* methods. ISO 10993-5, 1992.
3. S. O. Rogero, S. M. Malmonge, A. B. Lugão, T. I. Ikeda, L. Miyamaru, A. S. Cruz. No prelo *Artificial Organs*, 2003.