

HIDROGEL DE POLI(1-VINIL-2-PIRROLIDONA) (PVP) COMO MATRIZ POLIMÉRICA PARA SISTEMA DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACO

Sizue O. Rogero*, Solange G. Lorenzetti*, Gina Chin** e Ademar B. Lugão*

*Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares - IPEN-CNEN/SP
Av. Lineu Prestes, 2.242
05508-900 Butantã, São Paulo, SP, Brasil

**Biolab-Sanus Farmacêutica
Av. Paulo Ayres, 280
06767-220 Taboão da Serra, São Paulo, SP, Brasil

RESUMO

Atualmente, hidrogéis de PVP são muito utilizados como biomateriais por apresentar várias vantagens e dentre elas a não toxicidade e não causar irritação dérmica quando em contato com a pele. Além disso, esses hidrogéis apresentam a propriedade de inchamento acentuada. Baseado nestes fatos, neste trabalho foi utilizado o hidrogel de PVP obtido pela radiação ionizante como suporte para sistema de liberação controlada de fármaco. Após a imobilização de estradiol, foram realizados estudos de liberação do fármaco *in vitro*, em célula de Franz. O estradiol foi quantificado em HPLC obtendo-se a curva de liberação do mesmo. Portanto pode-se concluir que o hidrogel de PVP mostrou-se adequado para ser utilizado como matriz polimérica na composição de um sistema de liberação controlada de fármaco.

Keywords: PVP hydrogel, *in vitro* drug release, estradiol delivery system, PVP polymer matrix.

I. INTRODUÇÃO

Os polímeros são um grupo vasto de materiais usados na biomedicina. Esses materiais podem ser empregados separadamente e/ou combinados com outras substâncias, principalmente as de origem natural e são aplicados em curativos para feridas, sistemas de liberação controlada de fármacos, nas aplicações dentárias, como polímeros injetáveis, implantes, nas aplicações oftálmicas, sistemas que respondem a determinados estímulos e órgãos híbridos para transplante, sendo a pele artificial o principal exemplo deste uso [1].

A radiação ionizante é empregada na preparação do hidrogel com a finalidade de promover a reticulação deste material, além de conferir esterilidade.

O objetivo deste trabalho foi a obtenção de um hidrogel de poli(1-vinil-2-pirrolidona) (PVP) através da radiação ionizante, adequado para uso como matriz polimérica para compor um sistema de liberação controlada de fármacos.

O fármaco eleito foi o hormônio estradiol, que é o mais potente estrogênio endógeno. Este hormônio sexual feminino, na mulher adulta, é indicado como anticoncepcional oral, para tratamento dos sintomas da menopausa ou em terapia de reposição hormonal (TRH) na pós-menopausa [2]. Há várias vantagens no uso de

estrogênio para a terapia de reposição hormonal, dentre elas pode-se destacar a diminuição nos sintomas apresentados pela menopausa, redução no índice de doenças coronarianas, redução de alterações ósseas como a osteoporose e consequentemente diminuição do risco de fraturas [3].

O estradiol administrado por via adesivo transdérmico proporciona uma liberação lenta e controlada do fármaco e uma distribuição sistêmica com níveis sanguíneos mais constantes do que os observados com doses orais [3]. Esta forma de administração de fármaco possui várias vantagens sobre a tradicional por via oral. Pode-se destacar como fator de escolha desta forma farmacêutica o maior intervalo de administração entre um adesivo e outro, facilitando assim a vida da paciente.

II. PARTE EXPERIMENTAL

Preparação da matriz polimérica. A matriz polimérica foi preparada segundo Rogero e col [4]: 6% PVP, 1,5% PEG (poli etileno glicol) e 1% Agar. Foram preparadas membranas medindo 60mm de diâmetro e 3mm de espessura, irradiadas em fonte panorâmica de ⁶⁰Co numa dose de 25kGy. Neste processo além da reticulação obtém-se o material estéril.

Imobilização do fármaco. A imobilização do estradiol foi realizada após caracterização físico-química e verificação da biocompatibilidade *in vitro* e *in vivo* da matriz polimérica de PVP. Em estudos anteriores, foram realizados ensaios *in vitro* de citotoxicidade e *in vivo* de irritabilidade dérmica demonstrando que os hidrogéis de PVP apresentam biocompatibilidade [4-5]. Para a imobilização, membranas normais, hidratadas, obtidas após a irradiação e sem nenhum tratamento e membranas desidratadas, desidratação esta realizada em vácuo e à baixa temperatura em liofilizador, foram utilizadas.

As membranas foram imersas em becker contendo solução alcoólica de estradiol a 5% e deixadas *overnight* em geladeira. No dia seguinte as membranas foram colocadas em dessecador para evaporação do álcool. O cálculo da quantidade de fármaco imobilizado foi feito pela diferença da concentração do estradiol antes e após o processo de imobilização na solução. A quantidade de estradiol incorporada foi cerca de 860µg em cada membrana.

Teste *in vitro* de liberação do estradiol. O teste de liberação do estradiol foi efetuado em célula de Franz (Fig.1) modificada, em banho-maria com circulação de água, mantendo a temperatura a $37 \pm 0,1^\circ\text{C}$ sob agitação constante [6]. Uma área de $0,785\text{cm}^2$ da membrana fica em contato com 3,8mL de uma solução tampão fosfato-salina (PBS), pH 7,4 e alíquotas de 0,5mL foram coletadas a cada hora no primeiro dia e após 24, 48 e 72h a partir do segundo dia.

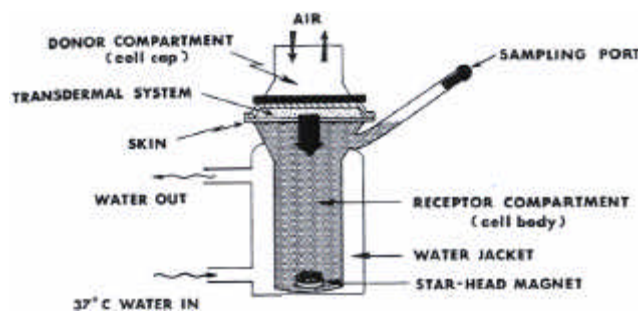


Figura 1. Esquema da célula de Franz [6].

A célula de Franz utilizada não possui jaqueta com circulação de água aquecida.

As amostras foram enviadas ao laboratório de controle de qualidade da Biolab-Sanus Farmacêutica e, analisadas em HPLC (high performance liquid chromatography) [7]. O doseamento do estradiol foi realizado nas seguintes condições:

Coluna do tipo C18-4,6X250mm (Symmetry) 5µm;

Fluxo: 1,0mL/min;

Eluente: Tampão fosfato e acetonitrila tendo a água como fase móvel.

A curva padrão foi elaborada a partir de uma solução de estradiol padrão de 10ppm.

III. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A membrana de PVP foi utilizada como matriz polimérica para incorporação do estradiol por apresentar biocompatibilidade.

Na tabela 1 são apresentados os valores da média e do desvio padrão da concentração de estradiol no tampão fosfato-salina, realizados em triplicata. Lançando os valores em gráfico obtivemos as curvas de liberação do estradiol das membranas de PVP normal e desidratada (Fig.2).

TABELA 1. Resultado da liberação *in vitro* do estradiol da membrana de PVP, em célula de Franz modificada.

Tempo (h)	Concentração de estradiol (ppm)			
	PVP normal	desvio padrão	PVP liofilizado	desvio padrão
0	0,57	0,10	0,18	0,00
1	2,56	0,05	2,67	0,40
2	3,54	0,30	4,09	0,19
3	4,19	0,40	4,81	0,46
4	4,44	0,50	5,06	0,38
5	4,71	0,59	5,02	0,43
6	5,30	0,08	5,40	0,49
7	4,51	1,00	5,51	0,45
8	4,90	0,48	5,62	0,61
24	5,98	0,37	6,55	0,69
48	5,93	0,33	5,53	1,00
72	5,64	0,29	4,27	0,55

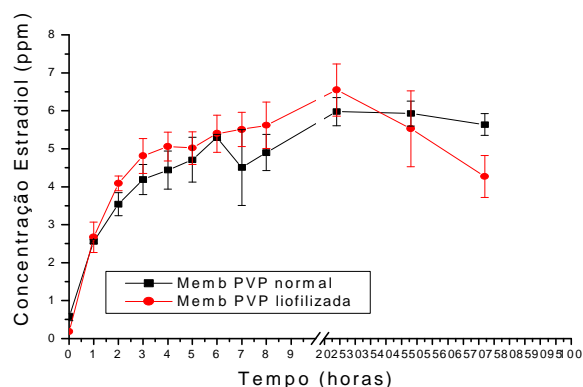


Figura 2. Curvas de liberação do estradiol imobilizado em membranas de PVP normal e liofilizado, no ensaio *in vitro* de liberação em célula de Franz modificada.

Na Fig. 2, pode-se observar que não houve diferença na liberação do estradiol nos dois tipos de membranas, significando que a incorporação do hormônio pode ser feita na membrana normal, sem nenhum processo adicional. A concentração do estradiol atingiu um platô logo nas primeiras horas do teste de liberação e manteve-se

por 72h. Este fato contribui para uso do hidrogel de PVP obtido pela radiação ionizante como matriz polimérica na composição de um sistema de liberação controlada de estradiol.

IV. CONCLUSÃO

As membranas de hidrogel de PVP mostraram-se adequadas ao uso como matriz polimérica para sistema de liberação controlada de estradiol, não havendo diferença entre a membrana normal e a desidratada na imobilização do fármaco. Esta matriz polimérica apresentou-se atóxica, não causando irritabilidade no teste *in vivo*, com boa incorporação de estradiol e uma liberação controlada do fármaco eleito.

AGRADECIMENTOS

Ao CNPq e Biolab-Sanus Farmacêutica pelo apoio financeiro;

À Doutoranda Patrícia Lopes do Departamento de Controle Microbiológico da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP pela orientação técnica e uso do laboratório;

À Dra. Sônia M. Malmonge pelo incentivo.

REFERÊNCIAS

[1] ROSIAK, J.M., ULANSKI, P., PAJEWSKI, L.A., YOSHII, F., MAKUUCHI, K., **Radiation formation of hydrogels for biomedical purposes. Some remarks and comments**, vol.46(2), p 161-168, 1995.

[2] Rang, H.P., Dale, M.M, Ritter, J.M., **Farmacologia**, 4 ed., Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, p. 364-366, 368, 2001.

[3] Hardman, J.G., Limbird, L.E., Molinoff, P.B., Ruddon, R.W., Gilman, A.G., **As Bases Farmacológicas da Terapêutica**, 9 ed., McGraw-Hill, México, p. 869, 1046, 1051, 1070, 1996.

[4] HIGA, O.Z., ROGERO, S.O., MACHADO, L.D.B., MATHOR, M.B., LUGÃO, A.B. **Biocompatibility study for PVP wound dressing obtained in different conditions**, Radiat. Phys. Chem. Vol. 55, p. 705-707, 1999.

[5] ROGERO, S.O., MALMONGE, S.M., LUGÃO, A.B., MIYAMARU, L., IKEDA, T.I., CRUZ, A.S. **Membranas de PVP para uso como curativo em lesões de pele**. Anais do 6º. Congresso Brasileiro de Polímeros / IX International Macromolecular Colloquium. Gramado, Rio Grande do Sul, 11-15 Novembro 2001.

[6] Yie W. Chien. **Transdermal Controlled Systemic Medications** in Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Marcel Dekker, Inc, New York, vol.31, p. 25, 1987.

[7] U.S.Pharmacopeia / National Formulary, 23 ed./NF18, Rockville: United States Pharmacopeial Convention, p. 622-626, 1267-1268, 1774, 2210, 2281-2283, 1995.

ABSTRACT

Hydrogels of poly vinyl pyrrolidone (PVP) are been utilized as biomaterials mainly due to present no toxicity and no dermal irritability when in contact with skin. Moreover these hydrogels present strong property of swelling. Based on these facts, in this work it was utilized the hydrogel of PVP obtained by ionizing radiation as matrix of drug delivery system. After immobilization of estradiol it was performed *in vitro* test of drug release using Franz's cell. The released estradiol was evaluated in HPLC and presented in a graphic. It can be concluded that the hydrogel of PVP is suitable to be used as polymeric matrix in a drug delivery system.