

## ESTUDO DE UMA MATRIZ DE HIDROGEL PVAI / QUITOSANA

**M. J. A. de Oliveira<sup>1</sup>, E. O. da Silva<sup>1</sup>, L. M. A. Braz<sup>3</sup>, V. S. Amato<sup>2</sup>, A. B. Lugão<sup>1</sup> e D. F. Parra<sup>1</sup>**

1- Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares IPEN-CNEN/SP, Centro de Química e Meio Ambiente (CQMA), Av. Professor Lineu Prestes, 2242, 05508-000, São Paulo, Brasil.

2-Divisão de Clínica de Moléstias Infecciosas e Parasitárias do HC-FMUSP Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255 - Bairro Cerqueira César - São Paulo - SP; CEP: 05403-000.

3- *Institute of Tropical Medicine of São Paulo. Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, CEP: 05403-000 São Paulo – SP Brazil.*

[mariajhho@yahoo.com.br](mailto:mariajhho@yahoo.com.br) / [dfparra@ipen.br](mailto:dfparra@ipen.br)

### RESUMO

*Nas últimas décadas têm sido observadas várias pesquisas envolvendo a investigação de novos métodos, para o sistema de liberação de fármaco. Esse novo campo é conhecido como “terapia inteligente” envolve dispositivos e sistemas de liberação de fármaco para detectar, identificar e tratar o local afetado pela doença, sem interferir com o sistema biológico melhorando a qualidade de vida dos pacientes. A leishmaniose cutânea é uma doença endêmica que é caracterizada pelo desenvolvimento de lesões localizadas múltiplas ou únicas em áreas expostas da pele. O objetivo desse trabalho foi a obtenção de matrizes de hidrogéis poliméricos com nanopartículas inorgânicas, que possam liberar o fármaco de forma controlada, com baixa velocidade de liberação de acordo com a necessidade do tratamento do ferimento causado pela leishmania cutânea. As matrizes de hidrogéis foram obtidas com PVAI/quitosana e 1,0 % de argila laponite, reticuladas por irradiação ionizante de fonte gama. Os resultados obtidos pelas caracterizações indicam que a argila interfere de forma significativa na morfologia do hidrogel.*

Palavras chaves: Hidrogéis, argila, PVAI, quitosana

### INTRODUÇÃO

Os métodos clássicos de transporte de fármaco incluem diferentes rotas de absorção, tais como pelo sistema digestivo, injeção muscular e injeção endovenosa. Todos os métodos apresentam uma série de vantagens, desvantagens e limitações [1]. A ingestão via oral é amplamente utilizada, mas alguns fármacos não podem ser administrados dessa forma devido ao sabor, ou porque são parcialmente distribuídos pelo sistema digestivo, diminuindo sua eficiência, ou provocam efeitos diversos pelo sistema digestivo. A opção para os injetáveis, introduzidos na corrente sanguínea,

dependendo da toxicidade dos princípios ativos, provocam efeitos nocivos ao organismo, provocando arritmia cardíaca e disfunções renais.

O desenvolvimento de membranas de hidrogéis poliméricos com a interação de nanopartículas inorgânicas vem despertando interesses recentemente, [2] por apresentar alterações significativas na morfologia global da adsorção do Poli (álcool vinílico) (PVAI) na superfície da argila, criando ligações de hidrogênio entre o oxigênio a partir dos silicatos [3]. Esses hidrogéis são hidrofílicos e podem ter várias aplicações, tais como: liberação de fármacos, uso na agricultura, reconstrução de cartilagem, curativos para queimaduras, lentes de contato [4; 5], e dentre elas, pode ser usada sobre superfície cutânea em tecidos lesados por *leishmania*. A Leishmaniose cutânea é causada por um protozoário do gênero *leishmania* transmitida por mosquitos flebotomídeos. Clinicamente é caracterizada por febre prolongada, palidez, emagrecimento e ferida de difícil cicatrização na pele.

O tratamento dos pacientes infectados pelos parasitas é feito com antimoniatos de forma injetável [6]. Os antimoniatos são muito tóxicos, provocam efeitos colaterais de forma danosa ao organismo, podendo desencadear uma arritmia cardíaca até uma insuficiência renal. Os pacientes que são portadores de algumas dessas insuficiências não podem fazer uso desse tratamento via endovenosa, portanto, ficam sem alternativa para o tratamento do ferimento.

## **MATERIAIS E METODOS**

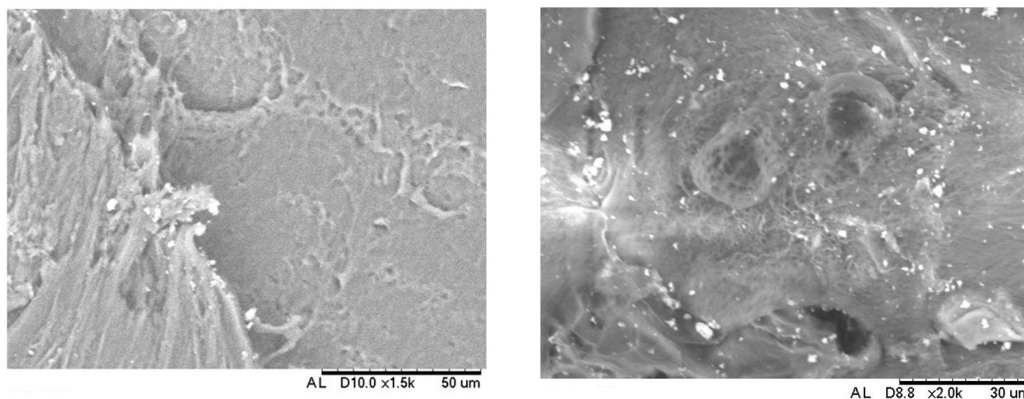
Poli(álcool vinílico) (PVAI) (Mw = 85000, grau de hidrólise 98,4%) Celvol™ 325 fornecido pela *Dermet Agekem*. Poli(etileno glicol) (PEG 300) fornecido pela *Oxiteno*. Quitosana. Argila laponite RD código S/11176/10 fornecida pela *Buntech*.

Após a solubilização dos polímeros foi preparada a formulação com a adição da argila, PEG 300, Agar, utilizando-se aquecimento sob agitação e temperatura de 85 °C e submetidas a irradiação em fonte de  $^{60}\text{Co}$ . A irradiação foi realizada em fonte de  $^{60}\text{Co}$ , modelo 220 da inst. Eng. *Atomic-Canada*, operando a 5,72 kGy h<sup>-1</sup> (localizado na Empresa EMBRARAD/CBE).

## **RESULTADOS E DISCUSSÕES**

Microscopia eletrônica de varredura (MEV) e espectroscopias de energia dispersiva (EDS)

Na Fig. 1A é apresentada a micrografia do hidrogel PVAI/quitosana, na qual observam-se fases rugosa e homogênea. Enquanto, a Fig. 1B do hidrogel PVAI / quitosana / 1,0% de argila, apresenta forma rugosa, com regiões porosas e pequenos focos de aglomerados de argila.

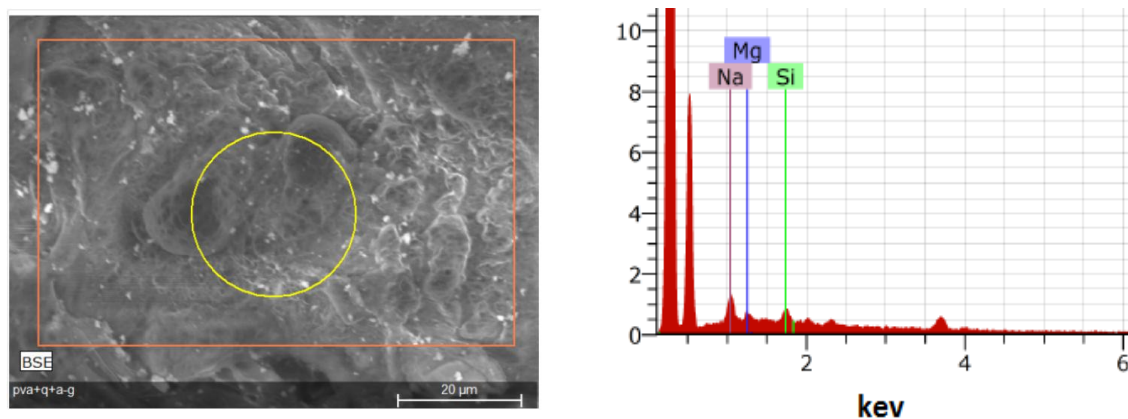


**FIGURA 1-** Micrografia dos hidrogéis liofilizados, (A) PVAI/quitosana e (B) PVAI/quitosana/ 0,1% argila.

Na micrografia da Fig. 2 do hidrogel liofilizado, notou-se a incidência de pontos brancos brilhantes que são aglomerados de nanopartículas de silício, sódio e magnésio. No espectro de EDS estão apresentados os picos por volta de 2 keV, correspondentes às bandas de energias dos íons e na tab. 1, estão os valores em porcentagens desses íons que confirmaram a presença da argila nas amostras analisadas.

**TABELA 1-** Valores em porcentagens de íons silício, sódio e magnésio, disponíveis da amostra de hidrogel obtida com 1,0% de argila laponite RD.

Samples PVAI+quitosana+1,0% argila	íons (%)
Silício (Si)	41,0
Sódio (Na)	34,6
Magnésio (Mg)	24,4



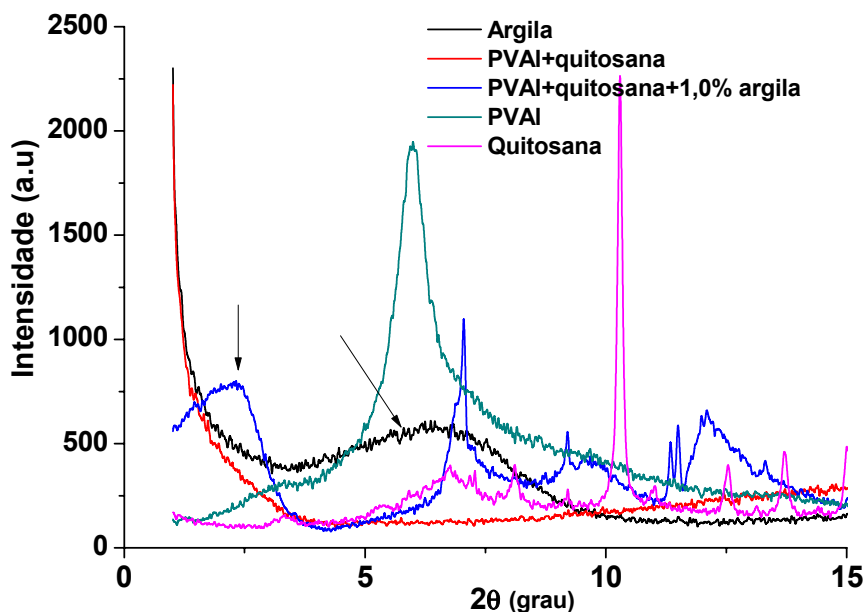
**FIGURA 2** – Microscopia e Espectro de EDS de hidrogéis liofilizados com PVAI/quitosana e 1,0% argila.

### Difração de Raio-x (DRX)

As esmectitas e argilas similares como as laponites possuem propriedades de troca catiônica, intercalação e inchamento que as tornam interessantes. Os cátions hidratados da superfície interlamelar podem ser substituídos por outros de interesse pelo simples método da troca iônica,  $(\text{Na}^{+0.7} [(\text{Si}_8 \text{Mg}_{5.5} \text{Li}_{0.3}) \text{O}_{20}(\text{OH})_4]^{-0.7})$ . Moléculas neutras também podem ser intercaladas entre as lamelas dessas argilas. Muitos mecanismos podem operar no processo de intercalação, sendo que um mecanismo particularmente importante envolve a formação de complexos entre o cátion trocável e o intercalante (7).

Em dispersão aquosa a laponite interage com moléculas polares caráter anfótero como o polivinil álcool (PVAI). O polímero adsorve na região interlamelar e atua como uma ponte de ligação entre as lamelas da argila, o mesmo não interfere na habilidade da troca dos cátions presentes na superfície da argila.

Com a intercalação do polímero entre as camadas da argila houve o aumento de espaçamento basal, o que provocou o deslocamento do pico característico da argila, Fig. 3. Observou-se para o hidrogel de PVAI / quitosana / 1,0% de argila, mantém a cristalinidade da quitosana com o desaparecimento da cristalinidade do PVAI e a intercalação da argila.



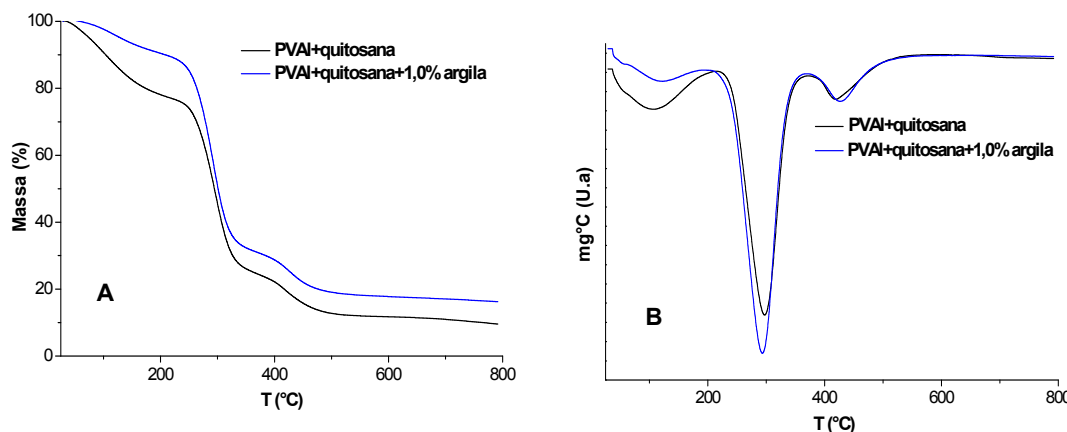
**FIGURA 3** - Curvas de DRX dos hidrogéis de PVAI/quitosana e PVAI/quitosana /1,0% argila

#### Análise termogravimétrica (TGA)

A Fig. 4 mostra três eventos, o primeiro evento ocorre entre 25 – 200 °C e está associado à desidratação da água do nanocompósito PVAI / quitosana ambos higroscópicos [7], e perda liberação de água das esferas de hidratação dos cátions de sódio trocáveis da argila [8]. O segundo evento de decomposição apresentado entre 200 – 380 °C está relacionado à perda de água por desidroxilação do PVAI [9], neste intervalo iniciou a decomposição das cadeias poliméricas. O terceiro evento que se iniciou a 380 °C está associado à decomposição polimérica e também à perda de água estrutural através da desidroxilação das camadas da argila [8].

A análise de termogravimetria mostrou maior estabilidade térmica inicial, para a membrana de hidrogel com PVAI / quitosana / argila. Além da ligação de hidrogênio, as forças de interação de Van der Waals entre segmentos do polímero e a superfície da argila também desempenham um papel importante no processo de decomposição em geral.

Observou-se que a membrana que teve a incorporação da argila apresentou uma degradação relativamente mais lenta na desidroxilação e desidratação em virtude da presença da argila Fig. 3C e 3D. Podemos associar o aumento do resíduo a do polímero PVAI e quitosana na argila.



**FIGURA 4** - Curvas (A) TG e (B) DTG dos hidrogéis obtidos de PVAI/quitosana e PVA/quitosana/1,0% de argila.

## CONCLUSÃO

Os resultados são coerentes com as expectativas, demonstrando que a presença da argila interfere na morfologia dos hidrogéis obtidos com PVAI / quitosana. O deslocamento de temperatura foi associado a possíveis intercalações do polímero na argila.

**AGRADECIMENTOS:** FAPESP processo nº 09/50926-1, Processo nº 2009/18627-4, processo nº 2012/00236-1, CNPq Processo nº 310849/2009-8, CAPES, IPEN/CNEN. E ao técnico Eleosmar Gasparin pela análise térmica.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - Hoffman A. S. Hydrogels for biomedical applications. *Advanced Drug Delivery Review*, **54**, 3-12, 2002
- 2- Oliveira, M. J. A.; Parra, D. F.; Amato, V.S.; Lugão, A.B. Hydrogel membranes of PVAI/ clay by gamma radiation, *Radiation Physics and Chemistry*, <http://dx.doi.org/10.1016/j.radphyschem.2012.06.035>. 2012.
- 3 – Oliveira, M. J. A.; Amato, V. S.; Lugão, A. B.; Parra, D. F. Hybrid hydrogels produced by ionizing radiation technique, *Radiation Physics and Chemistry*, **8**, 1471-1474, 2012.
- 4 - Rosiak, J. M.; Janik, I.; Kadlubowski, S.; Kozicki, M.; Kujawa, P.; Stasica, P.; Ulanski, P. *Nono-micro- and macroscopic hydrogels synthesized by*

*radiation technique*", **Nuclear Instruments and Methods in Physics Research B**, **208**, 325-230, 2003.

5 - Aji, Z.; Othman, I.; Rosiak, J. M. Production of hydrogel wound dressings using gamma radiation, **Nuclear Instruments and Methods in Physics Research B**, **229**, 375-380, 2005.

6 - Neto, V. A. et. al. Treatment of New World cutaneous leishmaniasis – a systematic review with a meta-analysis, **International Journal of Dermatology**, **47**, 109–124, 2008.

7 - Silva, A. R. V. e Ferreira, H. C., Esmeclitas organofílicas: conceitos, estruturas, propriedades, síntese, usos industriais e produtores/fornecedores nacionais e internacionais, **Revista Eletrônica de Materiais e Processos**, **3.3** 01-11, 2008.

8- Nair, S. H. et. al., Swelling and Mechanical Behavior of Modified Poly(vinyl alcohol)/Laponite Nanocomposite Membranes, **Journal of Applied Polymer Science**, **103**, 2896–2903, 2007.

9- Palkova, H., Laponite-derived porous clay heterostructures: I. Synthesis and physicochemical characterization, Microporous and Mesoporous **Materials** **127**, 228–2369, 2009.

10- Thomas, P. S. et. al., FTIR study of the thermal degradation of poly(vinyl alcohol), **Journal of Thermal and Calorimetry**, **64**, 501-508, 2001.

## ABSTRACT

In now a days new methods for drug delivery system have been developed. This new field is known as "intelligent therapy" and involves devices for drug delivery systems to detect, identify and treat the local affected by the disease, without interfering with the biological system by improving the quality of life of patients. The Cutaneous Leishmaniasis is an endemic disease that is characterized by the development of single or multiple lesions on skin. The aim of this work concern to polymer hydrogel matrices with inorganic nanoparticles associated to chitosan, for controlled drug release, with low kinetic for treatment skin injuries caused by Leishmaniasis. The hydrogel matrices were obtained with PVAI / chitosan and 1.0% laponite clay, crosslinked by irradiation of ionizing gamma source. The results showed the clay influence in the hydrogel characteristics.