

ESTUDO DE HIDROGÉIS DE POLI(VINIL PIRROLIDONA) (PVP) PARA UTILIZAÇÃO NA ÁREA OFTALMOLÓGICA

**Renata Hage Amaral¹, Sizue Ota Rogero¹, Aurea S. Cruz², Rogério S. Sacramento³,
Acacio A. Souza Lima Filho³, Paulo Schor³ e Ademar Benévolo Lugão¹**

¹ Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN / CNEN – SP)
Av. Professor Lineu Prestes, 2242
05508-900 - São Paulo, SP
farmahage@yahoo.com.br

² Instituto Adolfo Lutz
Av. Dr. Arnaldo, 355 – 01246-902
São Paulo, SP
auracruz@ial.sp.gov.br

³ Escola Paulista de Medicina - Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP)
Rua Morcote, 47 - Vila Clementino
São Paulo, SP
rogeroftalmo@yahoo.com.br

RESUMO

Estudos de hidrogéis de PVP obtidos pela reticulação com radiação ionizante foram realizados com os objetivos de serem utilizados tanto em sistema de liberação de fármaco na superfície do olho, como na confecção de *plugs* oftalmológicos. No sentido de controlar a capacidade de intumescimento destes hidrogéis, foram preparadas algumas formulações com PVP e polietilenoglicol (PEG) de diferentes pesos moleculares (300 e 600), utilizando ou não cloreto de sódio na concentração de 0,85%. Os diferentes hidrogéis obtidos foram caracterizados pelos ensaios de fração gel e de intumescimento. Os resultados de fração gel indicaram que os mesmos variaram de 62 – 81 %, e o intumescimento de 129 – 420%. Nos dois ensaios realizados não houve variação dos resultados nos hidrogéis que continham ou não o cloreto de sódio na concentração de 0,85%. No ensaio de citotoxicidade estes hidrogéis apresentaram-se não tóxicos.

1. INTRODUÇÃO

Os hidrogéis de poli(vinil pirrolidona) (PVP) são largamente utilizados na biomedicina por apresentarem propriedades interessantes como a alta hidrofiliabilidade, alto intumescimento em soluções aquosas ou alcoólicas e principalmente por não apresentarem toxicidade podendo, portanto ser utilizados como biomateriais [1].

Os hidrogéis de PVP podem ser obtidos através da radiação ionizante. Este processo apresenta uma grande vantagem, a de promover a reticulação e a esterilização simultânea da matriz polimérica, além de não necessitar de nenhum aditivo químico para sua reticulação [2].

Atualmente, são encontrados no mercado dispositivos oftalmológicos com matriz de silicone, colágeno e a nova tendência é o uso do hidrogel por ser seguro, biocompatível e proporcionar um maior conforto na sua utilização [3].

O objetivo deste trabalho foi estudar os hidrogéis de PVP obtidos a partir da radiação ionizante, para a utilização como matriz polimérica na área oftalmológica.

2. METODOLOGIA

2.1. Obtenção das diferentes formulações

No sentido de controlar a capacidade de intumescimento destes hidrogéis, foram preparadas algumas formulações com diferentes quantidades de PVP e polietilenoglicol (PEG) de diferentes massas molares (300 e 600), utilizando ou não cloreto de sódio, como apresentados na Tabela 1.

Os hidrogéis foram preparados com aquecimento, distribuídos em tubos Eppendorf e levados para irradiação em fonte Gamma Cell, de Co-60, com taxa de 3,75kGy/h na dose de 25kGy.

Tabela 1. Formulação dos diferentes hidrogéis e os aspectos apresentados após irradiação na dose de 25kGy

Amostra no.	1	2	3	4	5	6
PVP (%)	10	6	15	15	8	8
PEG 300 (%)	-	1,5	-	-	1,5	1,5
PEG 600 (%)	10	-	5	5	-	-
NaCl (%)	-	-	-	0,85	-	0,85
Aspecto após irradiação	pouco reticulado pegajoso elástico	quebradiço elástico	bem reticulado elástico pegajoso resistente	bem reticulado elástico pegajoso resistente	reticulado pegajoso mole	reticulado pegajoso mole

Os hidrogéis obtidos apresentaram diferentes aspectos variando de acordo com a sua formulação, como pode ser observado na Tabela 1. E analisando esta tabela foram selecionadas as formulações 3, 4, 5 e 6 para o estudo de caracterização dos hidrogéis.

2.2. Ensaio de Fração Gel

As amostras de hidrogel com cerca de 0,1g cada, foram acondicionadas em saquinhos de tecido *non woven* e colocadas no extrator de Soxhlet. A extração da fração solúvel foi realizada com H₂O, durante 40h. Decorrido este tempo as amostras foram secas em estufa até adquirirem peso constante, na temperatura de 60^oC.

2.3. Ensaio de Intumescimento

O ensaio de intumescimento foi realizado em solução tampão fosfato salina (PBS) pH 7,4. Cada amostra do hidrogel com cerca de 0,1g foi colocada em 20mL de PBS e foram realizadas medidas de hora em hora até 6h, e depois uma medida após 24h.

2.4. Ensaio de Citotoxicidade

O ensaio de citotoxicidade foi realizado utilizando-se o método da incorporação do vermelho neutro [4]. As diluições do extrato que foi preparado pela imersão da amostra em meio de cultura celular de Eagle (MEM), foram colocadas em contato com a linhagem celular NCTC clone 929, células de tecido conectivo de camundongo ATCC CCL1 (American Type Culture Collection). A toxicidade foi verificada pela viabilidade celular medindo a quantidade do vermelho neutro incorporado nas células vivas. A quantificação do corante foi realizada em espectrofotômetro, leitora ELISA, em filtro de 540nm e o cálculo da % de viabilidade celular feito em relação ao controle de células no ensaio.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Tabela 2. Resultados do ensaio de fração gel dos hidrogéis obtidos contendo ou não NaCl

Amostra no.	mo	mf	%fração gel	média %fração gel
3	0,0164	0,0105	64,0	81
	0,0213	0,0183	85,9	
	0,0192	0,0180	93,8	
4	0,0208	0,0130	62,5	81
	0,0240	0,0223	92,9	
	0,0191	0,0167	87,4	
5	0,0102	0,0069	67,6	63
	0,0084	0,0053	63,1	
	0,0086	0,0049	57,0	
6	0,0112	0,0077	68,8	63
	0,0111	0,0069	62,2	
	0,0096	0,0056	58,3	

Na Tabela 2 são apresentados os resultados do ensaio de fração gel realizado, podendo ser observado que houve uma boa reticulação dos hidrogéis, independente da presença ou não do cloreto de sódio 0,85% nas formulações. O cálculo da fração gel foi feito utilizando a equação:

$$\% \text{ fração gel} = m_f/m_o \times 100 \quad (1)$$

onde: m_o = massa inicial desidratada

m_f = massa final

Na Fig.1 estão apresentadas as curvas do intumescimento das amostras de hidrogéis obtidas. O comportamento dos hidrogéis preparados com ou sem NaCl foram muito semelhantes. As amostras 3 e 4 apresentaram % de intumescimento muito maior do que as amostras 5 e 6, cerca de 4 vezes maior, após 24h. As amostras 5 e 6 atingiram equilíbrio de intumescimento após cerca de 6h.

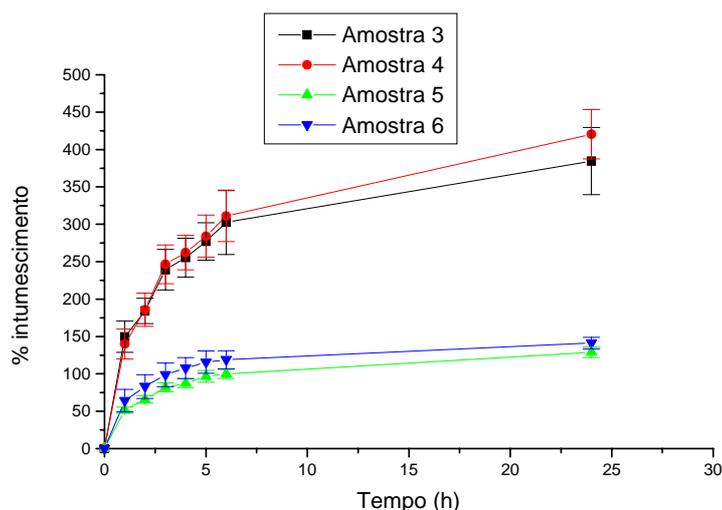


Figura 1. Ensaio de intumescimento: perfis de intumescimento das diferentes amostras de hidrogel em tampão fosfato-salina (PBS) pH 7,4.

No ensaio de citotoxicidade foi verificado que todas as amostras de hidrogel testadas mostraram comportamento semelhante ao controle negativo (*pellets* de PVC atóxico), não apresentando citotoxicidade. O índice de citotoxicidade ($IC_{50\%}$) do controle positivo (solução de fenol 0,02%) é obtido no gráfico apresentado na Fig 2 e igual a 42, significando que o extrato do controle positivo na concentração de 42% causou morte de 50% da população celular neste ensaio.

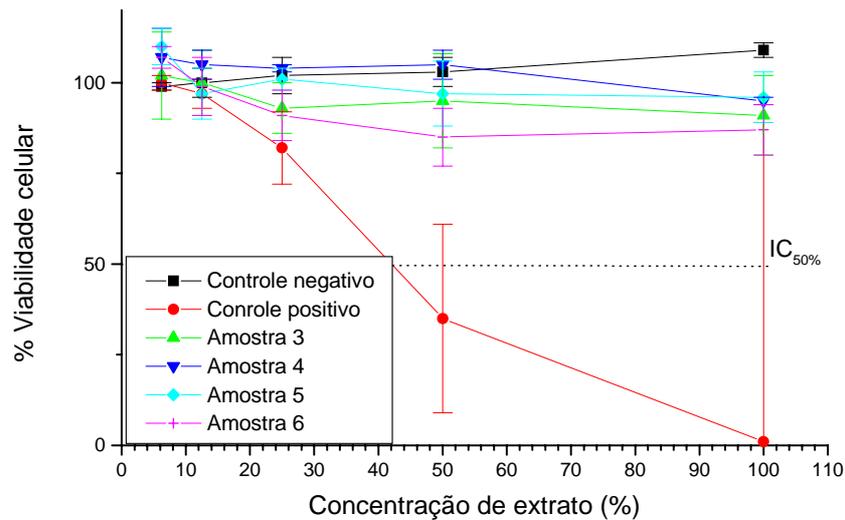


Figura 2. Curvas de Viabilidade Celular dos diferentes hidrogéis no Ensaio de Citotoxicidade pelo método de incorporação do vermelho neutro.

3. CONCLUSÃO

As amostras de hidrogéis obtidas, contendo ou não cloreto de sódio 0,85% apresentaram boa reticulação com diferentes graus de intumescimento nos dois tipos de formulação e não apresentaram citotoxicidade, indicando uma forte tendência de uso destes hidrogéis de PVP para confecção de dispositivos na área oftalmológica.

AGRADECIMENTOS

À empresa Ophtalmos pelo apoio financeiro;

À estudante Rezolina Pereira dos Santos, do IAL, pelo preparo da cultura celular nas microplacas;

Aos Engenheiros Elisabeth S. Ribeiro Somessari e Carlos Gaia da Silveira do Centro de Tecnologia das Radiações do Ipen, pela irradiação das amostras.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rogero, S.O.; Lorenzetti, S.G.; Chin, G.; Lugão, A.B., “Hidrogel de Poli(1-vinil-2-pirrolidona) (PVP) como matriz polimérica para sistema de liberação de fármaco” *International Nuclear Atlantic Conference 2002*, Rio de Janeiro, CD-ROM, Agosto (2002).

2. Miranda, L.F.; Lugão, A.B.; Machado, L.D.B.; Ramanathan, L.V., “Crosslinking and degradation of PVP hydrogels as a function of dose and PVP concentration” *Radiation Physics and Chemistry*, **55**, pp 709-712 (1999).
3. www.OasisMedical.com
4. Rogero, S.O.; Malmonge, S.M.; Lugão, A.B.; Ikeda, T.I.; Miyamaru, L.; Cruz, A.S. “Biocompatibility study of polymeric biomaterials”. *Artificial Organs*, **27**, n. 5, pp 424-427 (2003).