

## HIDROGÉIS DE POLI(ÁLCOOL VINÍLICO): CARACTERIZAÇÃO DO GRAU DE INTUMESCIMENTO E DE RETICULAÇÃO PARA APLICAÇÃO EM LIBERAÇÃO CONTROLADA DE DROGAS

ROSANA C. LEITE, LÚCIA H. I. MEI<sup>\*</sup> e MARIA ISABEL FELISBERTI<sup>\*\*</sup>

*Depto. de Tecnologia dos Polímeros, Faculdade de Eng. Química, UNICAMP, C.P. 6066, Campinas, SP, Brasil*

*\*\*Instituto de Química, UNICAMP, C.P. 6154, Campinas, SP, Brasil*

### ABSTRACT

In this work, hydrogels of PVAI [Poly(vinyl alcohol)] were prepared by chemical crosslinks with three different concentration of Epichlorohydrin. The number-average molecular weight as well as crosslinker concentration were changed in order to study their influence with regard to swelling degree and crosslinking density of the gel. The swelling measurements were carried out in water at room temperature. The number-average molecular weight between the crosslinks ( $\overline{M}_c$ ) and the crosslinking density ( $\rho_{RET}$ ) of the gel have been determined by swelling experiments through classical Flory-Rehner equation.

### INTRODUÇÃO

Hidrogéis são definidos como um grupo de materiais poliméricos reticulados que, em contato com água, exibem a habilidade de absorvê-la, retendo uma significativa fração deste líquido no interior de sua estrutura sem se dissolver<sup>1,2</sup>. Eles combinam o comportamento vítreo, no estado seco, com elasticidade quando absorvem quantias suficientes de água<sup>3</sup>.

Nos últimos anos, os hidrogéis de Poli(Álcool Vinílico) estão sendo usados em várias aplicações no campo biomédico e farmacêutico, o que pode ser atribuído a sua performance satisfatória quando implantados em organismos vivos, já que possuem boa biocompatibilidade e baixa toxicidade. A possibilidade de fabricação em várias formas geométricas também faz com que esses hidrogéis sejam bastante utilizados<sup>4</sup>. Dentre as aplicações biomédicas, esses hidrogéis estão sendo usados em suturas cirúrgicas, materiais implantados, lentes de contato gelatinosas e membranas para uso em sistemas de liberação controlada de substâncias bioativas<sup>5</sup>.

O objetivo deste trabalho envolve a preparação de um hidrogel de Poli(Álcool Vinílico) usando Epícloridrina como agente reticulante. O comportamento do intumescimento em relação a variação da concentração deste agente e do peso molecular do PVAI, assim como a determinação da densidade de reticulação da amostra, também são estudados.

### PARTE EXPERIMENTAL

**FORMAÇÃO DO HIDROGEL** - 10 g da solução aquosa PVAI (ALDRICH CHEMICAL COMPANY, INC) 9,5 % (w/w) foi agitada em um béquer numa temperatura de 50°C. Uma quantidade X ml de Epícloridrina (SIGMA CHEMICAL CO.), com X=0,4; 0,6 e 0,8, foi adicionada juntamente com 1,0 ml de Hidróxido de Potássio - KOH - 0,05 M, pois a reação acontece em meio básico. A solução foi colocada em placas de Petri com 4 cm de diâmetro, onde permaneceram durante 6 dias para que se completasse a reticulação. As amostras foram retiradas das placas e lavadas em água destilada. Soluções de PVAI com três diferentes pesos moleculares foram preparadas: SOL.PVAL-2- peso molecular (PM) médio de 50.000; SOL.PVAI-3- PM médio entre 85.000-145.000 e SOL.PVAI-4- PM médio entre 124.000-186.000. Foram variadas também, as concentrações de agente reticulante durante a formação do hidrogel.

**MEDIDAS DE INTUMESCIMENTO** - O intumescimento foi estimado a partir da variação no peso que ocorreu quando as amostras de hidrogéis, de tamanhos aproximadamente constantes, foram imersas em água destilada à temperatura ambiente. A água absorvida foi determinada pela pesagem das amostras, a intervalos de tempo regulares, até que atingissem o equilíbrio de intumescimento. As amostras foram secadas em uma estufa à vácuo, sob uma temperatura de 80°C, até que seus pesos ficassem constantes (aproximadamente 2 dias).

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

**DETERMINAÇÃO DO GRAU DE INTUMESCIMENTO DO GEL** - A capacidade de absorver água é uma propriedade importante que os hidrogéis de PVAI possuem, pois alto conteúdo de água reduz a probabilidade de ocorrer inflamação ou uma eventual rejeição de implantes de biomateriais. As relações apresentadas abaixo foram utilizadas para determinar o intumescimento das amostras<sup>6</sup>.

O intumescimento é descrito como o aumento no volume do polímero quando este está embebido no solvente.

$$\text{CONTEÚDO DE ÁGUA NO EQUILÍBRIO:} \quad \%WC = 100 \times \frac{(m - m')}{m} \quad (1)$$

$$\text{GRAU DE INTUMESCIMENTO:} \quad DS_w = \frac{m}{m'} \quad (2)$$

Onde  $m$  é o peso do hidrogel de PVAI intumescido e  $m'$  é o peso do hidrogel seco.

TABELA I. GRAU DE INTUMESCIMENTO E CONTEÚDO DE ÁGUA RETIDO NO HIDROGEL

PM POLÍMERO (Mn)	Conc. Ag. Ret (%)	m HIDROGEL APÓS INTUMESC. (g)	m HIDROGEL APÓS SECAGEM (g)	DS <sub>w</sub>	%WC
50.000		1,477	0,400	3,701	73,0
85000-146000	5	1,758	0,597	2,944	66,0
125000-186000		1,540	0,507	3,039	66,9
50.000		1,720	0,417	4,125	75,8
85000-146000	7	1,776	0,548	3,225	69,0
125000-186000		1,385	0,412	3,358	70,2
50.000		1,582	0,512	3,089	67,6
85000-146000	9	1,800	0,580	3,110	67,8
125000-186000		-	-	-	-

A tabela I mostra os valores encontrados através das equações (1) e (2). Nota-se que as amostras de pesos moleculares definidos como PVAI-3 e PVAI-4 têm propriedades (DS<sub>w</sub> e %WC) aproximadamente iguais e que numa mesma concentração, amostras de PM 50.000, por não estarem tão reticuladas quanto as de PM maiores, retêm uma maior quantidade de água.

**DETERMINAÇÃO DO GRAU DE RETICULAÇÃO** - O conhecimento da densidade de reticulação é importante por causa do seu efeito nas propriedades mecânicas do hidrogel e do seu comportamento em aplicações práticas<sup>7</sup>.

A densidade de reticulação foi determinada através das medidas de intumescimento, aplicando-se a equação modificada de Flory-Rehner, desenvolvida por Peppas e Merrill, utilizada para o caso particular de redes intumescidas onde os retículos foram formados em solução<sup>4</sup>.

$$\frac{1}{\overline{M_c}} = \frac{2}{\overline{M_n}} - \frac{\overline{v}}{\overline{V}} * \left[ \ln(1 - v_{2,s}) + v_{2,s} + \chi * v_{2,s}^2 \right] \quad (3)$$

$$v_{2,r} * \left[ \left( \frac{v_{2,s}}{v_{2,r}} \right)^{1/3} - \frac{1}{2} * \left( \frac{v_{2,s}}{v_{2,r}} \right) \right]$$

$\overline{M_c}$  = Peso Molecular médio entre os pontos de reticulação

$\overline{M_n}$  = Peso Molecular médio do polímero

$\overline{v}$  = volume específico do polímero (cm<sup>3</sup>/g)

$\overline{V}$  = volume molar do solvente (cm<sup>3</sup>/mol)

$\chi$  = parâmetro de interação polímero-solvente

$v_{2,r}$  = fração volumétrica do polímero após reticulação

$v_{2,s}$  = fração volumétrica do polímero após intumescimento

A densidade de reticulação (mol/cm<sup>3</sup>) foi calculada através da equação:

$$\rho_{RET} = \frac{1}{\overline{v} * \overline{M_c}} \quad (4)$$

O peso molecular médio entre pontos de reticulação ( $\overline{M_c}$ ) foi calculado pela eq.(3), e utilizado para se determinar a densidade de reticulação do gel (eq.4). Os resultados obtidos são apresentados na Tabela II.

TABELA II. PM ENTRE RETÍCULOS E GRAU DE RETICULAÇÃO

PM POLÍMERO ( $\overline{M_n}$ )	Conc. Ag. Ret (%)	$\overline{M_c}$	$\rho_{RET}$ (moles/cm <sup>3</sup> )
50.000		1589,8	8,03x10 <sup>-4</sup>
85000-146000	5	820,8	15,5x10 <sup>-4</sup>
125000-186000		923,05	14,6x10 <sup>-4</sup>
50.000		2067,6	6,14x10 <sup>-4</sup>
85000-146000	7	1052,2	12,2x10 <sup>-4</sup>
125000-186000		1195,1	10,6x10 <sup>-4</sup>
50.000		962,5	13,2x10 <sup>-4</sup>
85000-146000	9	934,0	13,6x10 <sup>-4</sup>
125000-186000		-	-

## CONCLUSÃO

Através das medidas de intumescimento, determinou-se a fração de água que é retida nas amostras do hidrogel; valores em torno de 70% foram encontrados, confirmando uma das características básicas para o material ser considerado biocompatível, ou seja, alto conteúdo de água.

Variando apenas a concentração da Epicloridrina, não foi notada uma variação significativa na densidade de reticulação com o aumento da concentração do reticulante, que só ocorreu quando se trabalhou com a solução de PVAI de PM mais baixo (50.000) e concentrações de reticulante de 5 e 9%. Quanto aos PM maiores (85000-146000 e 125000-186000), numa faixa de concentração de 5-9%, os valores encontrados foram aproximadamente constantes.

Acredita-se que à medida que se aumenta a concentração do agente reticulante, independente do PM do polímero, as propriedades estudadas alcancem valores constantes.

Este trabalho é uma etapa da tese de mestrado que está sendo desenvolvida com o intuito de estudar a influência que o grau de reticulação exerce sobre a liberação de um soluto de baixo peso molecular (Rodamina B) em água. O soluto, neste caso, se encontrará distribuído em uma matriz polimérica (hidrogel de PVAI reticulado com a Epicloridrina). Dessa forma novos experimentos estão sendo realizados com a finalidade de se obter uma faixa de concentração, na qual, aumentando-se a concentração do agente reticulante, aumenta-se o grau de reticulação. A Modelagem do sistema também está em andamento.

**AGRADECIMENTO** - Rosana C. Leite agradece ao CNPq pela bolsa de Mestrado

## REFERÊNCIAS

- [1] LLANOS, G.R.; SEFTON, M.V. "Immobilization of Poly(ethylene Glycol) onto a Poly(vinyl Alcohol) Hydrogel. 1. Synthesis and Characterization.", *Macromolecules*, 24(23), pp.6065-6072, 1991.
- [2] SILVEIRA, B.I. "Hidrogéis de Polivinil Pirrolidona - Síntese, Caracterização e Difusão.", *Tese de Doutorado*, 1993, UNICAMP, Campinas, SP.
- [3] ANDREOPOULOS, A.G. "Preparation and Swelling of Polymeric Hydrogels", *J. Appl. Polym. Sci.*, 37(8), pp.2121-2129, 1989.
- [4] PEPPAS, N.A.; MOYNIHAN, H.J.; LUCHT, L.M. "The structure of highly crosslinked Poly(2-hydroxyethyl methacrylate) hydrogels", *J. Biomed. Mater. Res.*, 19, pp.397-411, 1985.
- [5] ABE, H.; DOI, Y.; YAMAMOTO, Y. "Controlled Release of Lactet, an anticancer drug, from Poly(3-hydroxybutyrate) microspheres containing Acylglycerols", *J. Macromol. Sci. Pure Appl. Chem.*, v.A29, n.suppl.3, pp.229-235, 1992.
- [6] BO, JIANG. "Study on PVA Hydrogels crosslinked by Epichlorohydrin." *J. Appl. Polym. Sci.*, 46(5), pp.783-786, 1992.
- [7] PEPPAS, N.A.; MERRIL, E.W.; "Crosslinked Poly(vinyl Alcohol) Hydrogel as swollen elastic networks", *J. Appl. Polym. Sci.*, 21, pp.1763-1770, 1977.

---

\* E-MAIL: lumeibit@ccvax.unicamp.br