

## HIDROGEL DE PECTINA RETICULADO POR LIGAÇÕES DISSULFETO

Rafael F. N. Quadrado<sup>1</sup>; André R. Fajardo<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal de Pelotas – [rafaelnq33@gmail.com](mailto:rafaelnq33@gmail.com)

<sup>2</sup>Universidade Federal de Pelotas – [drefajardo@hotmail.com](mailto:drefajardo@hotmail.com)

### 1. INTRODUÇÃO

Hidrogéis compõem uma classe de materiais poliméricos constituídos por uma rede tridimensional (3D) formada por polímeros hidrofílicos reticulados (ZHU *et al.*, 2019). Esta rede 3D é capaz de absorver e reter uma grande quantidade de líquido sem dissolver ou perder a sua integridade estrutural (ZHU *et al.*, 2019). Essas características instigam o uso desses materiais em diversas aplicações relacionadas ao campo biomédico, podendo ser utilizados como curativos no revestimento de ferimentos ou, ainda, como sistemas de liberação controlada de fármacos (ZHU *et al.*, 2019). Essa última aplicação, em especial, tem recebido uma grande atenção de vários pesquisadores, já que a estrutura macromolecular e porosa desses materiais é capaz de proporcionar um mecanismo robusto para controlar a taxa de liberação de um composto encapsulado em sua matriz. De fato, diversos estudos na literatura relatam a utilização de hidrogéis como sistemas de liberação controlada de diferentes compostos biologicamente ativos, como, por exemplo, drogas sintéticas ou, até mesmo, óleos essenciais (HU *et al.*, 2018).

Nesse sentido, uma das rotas de síntese mais utilizadas na produção de hidrogéis é a rota química de reticulação, onde as cadeias poliméricas são unidas umas às outras por meio de ligações covalentes (HU *et al.*, 2018). Atualmente, diversas rotas de reticulação química têm sido empregadas no preparo de hidrogéis, tais como, protocolos envolvendo reações de Diels-Alder, adição azida-alcino, adição de Michael, entre outras (ZHU *et al.*, 2019). Entretanto, essas rotas de reticulação química, geralmente, resultam em hidrogéis que são dificilmente erodidos e degradados, logo, o processo de liberação do composto biologicamente ativo encapsulado pode ser muito retardado e, em alguns casos, até mesmo impedido ((ZHU *et al.*, 2019). Para contornar essas desvantagens, rotas de reticulação química que utilizam ligações covalentes reversíveis entre as cadeias poliméricas podem ser utilizadas no preparo dos hidrogéis. Dessa forma, o hidrogel resultante pode sofrer um processo de degradação controlado, permitindo a liberação do composto encapsulado. Ademais, em geral, essas ligações entre as cadeias poliméricas podem ser desfeitas em condições específicas, logo, esses hidrogéis são responsivos às condições do meio em que se encontram; um atributo muito atrativo para potenciais sistemas de liberação controlada (HU *et al.*, 2018).

Portanto, tendo em vista esses aspectos, o objetivo desse trabalho foi desenvolver um hidrogel quimicamente reticulado por ligações covalentes reversíveis para a sua posterior aplicação como sistema de liberação controlada de fármacos. Para o preparo do hidrogel, pectina (Pct), um polissacarídeo amplamente empregado no preparo de biomateriais, foi utilizada. A Pct possui uma elevada atoxicidade, como também, um processo de degradação *in vivo* lento no corpo humano que podem beneficiar a liberação do fármaco encapsulado. Assim, a síntese do hidrogel quimicamente reticulado ocorreu pela formação de ligações dissulfeto (–S–S–) entre as cadeias da Pct. Essas ligações são reversíveis em um meio de natureza redutora, como é o caso do meio

fisiológico humano (ZHU *et al.*, 2019). Assim, para viabilizar a síntese do hidrogel por essa estratégia de reticulação envolvendo a formação de ligações dissulfeto, a Pct foi quimicamente funcionalizada com grupos tióis ( $-SH$ ). Posteriormente, a formação das ligações dissulfeto foi induzida pela adição de persulfato de potássio (KPS) diretamente na solução da Pct funcionalizada (denominada de Pct-SH). Esse agente oxidante promove a oxidação dos grupos tióis da Pct-SH resultando na formação das ligações dissulfeto e, subsequentemente, no hidrogel.

## 2. METODOLOGIA

*Funcionalização química da Pct:* A funcionalização química da Pct com grupos tióis ( $-SH$ ) foi realizada seguindo a metodologia proposta por NAVARRO *et al.* (2019). A Pct funcionalizada foi denominada de Pct-SH. Por meio do método colorimétrico de Ellman (ZHU *et al.*, 2019), a quantidade de grupos tióis na Pct-SH foi estimada como  $600 \pm 30 \mu\text{mol g}^{-1}$ .

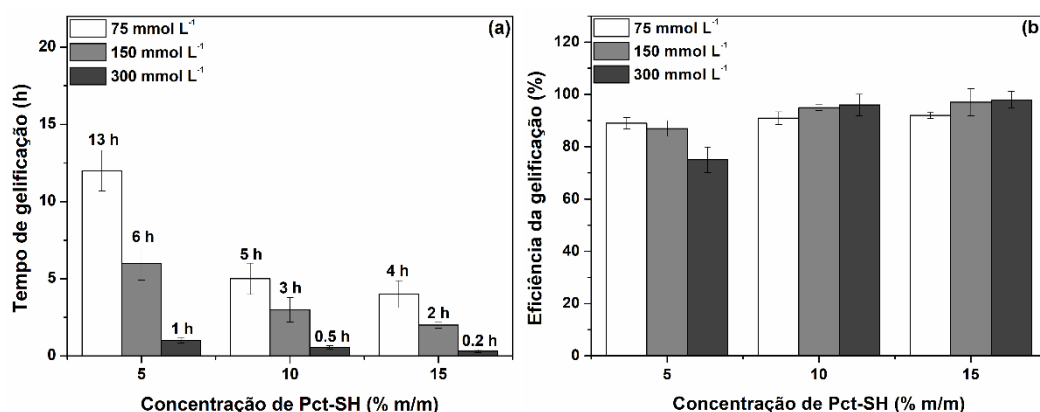
*Preparo dos hidrogéis:* Para o preparo dos hidrogéis, soluções de Pct de diferentes concentrações (5, 10 e 15% m/m) foram preparadas em água destilada. Em seguida, gás nitrogênio ( $N_2$ ) foi borbulhado nessas soluções para diminuir a quantidade de oxigênio dissolvido no meio. Posteriormente, 30  $\mu\text{L}$  de uma solução de KPS com diferentes concentrações (75, 150 e 300  $\text{mmol L}^{-1}$ ) foram adicionadas às soluções de Pct-SH. Após homogeneização por 2 min, a solução foi incubada a 70 °C até a sua gelificação. O rendimento do processo de obtenção do gel, como também, o tempo de gelificação foram estimados segundo a metodologia proposta por (ZHU *et al.*, 2019). Os hidrogéis preparados foram caracterizados pela técnica de FTIR.

## 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 3.1. Formação dos hidrogéis

A formação dos hidrogéis preparados neste estudo é baseada na formação de ligações dissulfeto entre as cadeias poliméricas da Pct-SH. Para viabilizar a síntese desse tipo de hidrogel, KPS, um forte agente oxidante, foi utilizado. Nessa abordagem, o KPS, quando submetido a altas temperaturas ( $\sim 70$  °C), é decomposto gerando radicais sulfato ( $SO_4^{\bullet-}$ ) no meio reacional. Esses radicais abstraem o hidrogênio dos grupos tióis gerando radicais sulfidril ( $-S^{\bullet}$ ) (NAVARRO *et al.*, 2019). Dessa forma, a partir da reação entre dois radicais sulfidril, as ligações dissulfeto são formadas e, concomitantemente, as cadeias poliméricas da Pct-SH são reticuladas umas às outras, obtendo-se o hidrogel. Portanto, a síntese do hidrogel é essencialmente baseada em um mecanismo radicalar e, dessa forma, as concentrações de Pct-SH e do KPS possuem uma grande influência no processo de gelificação. Assim, o efeito da concentração da Pct-SH e do KPS no tempo de gelificação e na eficiência da gelificação foi investigado. Esse último parâmetro foi avaliado por meio do rendimento do processo de obtenção dos hidrogéis. A Fig. 1a mostra os tempos de gelificação das soluções de Pct-SH em diferentes condições experimentais. Como é possível verificar, o aumento da concentração de KPS e de Pct-SH diminui o tempo de incubação (a 70 °C) necessário para a formação dos hidrogéis. Contudo, essa mesma correlação não foi verificada para a eficiência da gelificação (Fig. 1b). Aparentemente, utilizando uma baixa quantidade de Pct-SH (5% m/m), o processo de gelificação é pouco eficiente. Essa observação fica mais evidente quando a gelificação foi efetuada usando a menor quantidade de Pct-SH, mas a

concentração de KPS foi variada. Nessa condição, o aumento da quantidade de KPS diminui a eficiência da gelificação. Esses resultados podem ser explicados pelo número limitado de grupos  $-SH$  na solução contendo a menor quantidade de Pct-SH. Dessa forma, a formação das ligações dissulfeto é reduzida devido à baixa disponibilidade de grupos  $-SH$ . Como resultado, as cadeias da Pct-SH não são reticuladas eficientemente (NAVARRO *et al.*, 2019). Ao contrário, quando a concentração de Pct-SH aumenta, existe uma maior quantidade de grupos  $-SH$  passíveis de reagir e, conseqüentemente, a formação das ligações de dissulfeto é mais eficiente. De forma semelhante, com o aumento da concentração de Pct-SH, uma maior quantidade de KPS favorece o processo de reticulação, tornando-o mais rápido e eficiente, haja visto que mais radicais podem ser gerados no meio e, assim, contribuir para a formação das ligações dissulfeto (NAVARRO *et al.*, 2019).

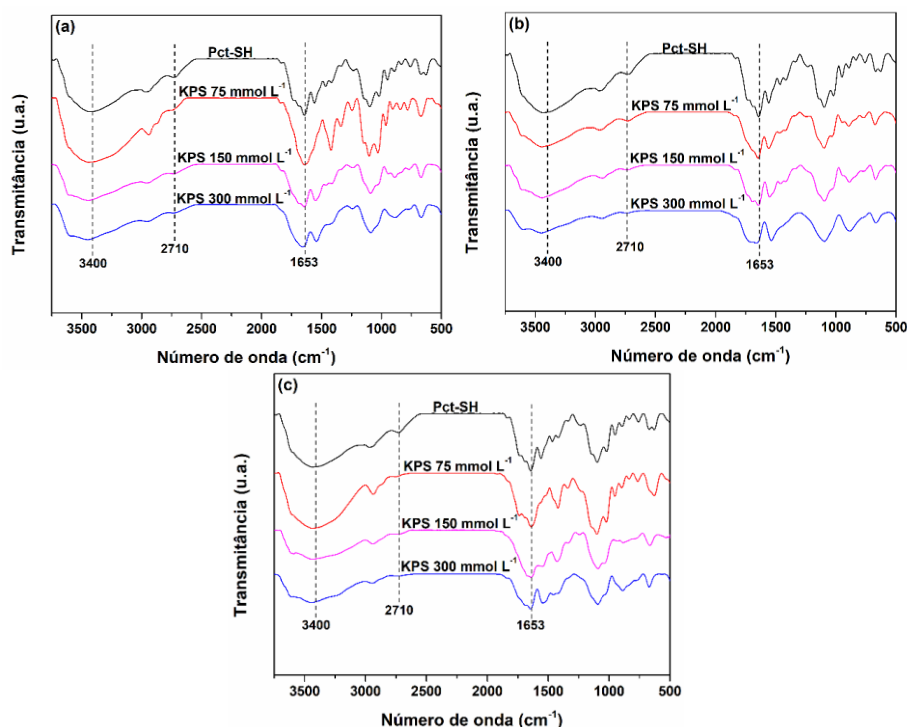


**Figura 1.** Tempos de gelificação (a) e eficiência da gelificação (b) das soluções de Pct-SH em diferentes condições experimentais.

### 3.1. Caracterização espectroscópica dos hidrogéis preparados

Para fornecer algumas evidências de que a obtenção dos hidrogéis é baseada na formação de ligações dissulfeto entre as cadeias de Pct-SH, a técnica de FTIR foi utilizada. A Fig. 2 apresenta os espectros de FTIR dos hidrogéis preparados em diferentes condições experimentais. É importante mencionar que a análise de FTIR não pode comprovar a presença de ligações dissulfeto ( $-S-S-$ ) nos hidrogéis. Contudo, tendo em vista que a formação dessas ligações depende do consumo dos grupos tióis, a banda característica da ligação sulfidril (S-H) sofrerá algum tipo de mudança em sua forma ou intensidade. Essa banda, por sua vez, pode ser identificada nos espectros de FTIR. Como é possível verificar, todos os espectros de FTIR dos hidrogéis apresentaram a maioria das bandas características da Pct-SH, logo, indicando que a estrutura do polissacarídeo não é afetada pelo processo de reticulação. Como também é possível verificar nos espectros apresentados na Fig. 2, a banda associada ao estiramento da ligação S-H (em torno de 2710 cm<sup>-1</sup>) possui uma ligeira mudança em relação a sua forma e intensidade em todos os espectros de FTIR dos hidrogéis, provavelmente, devido à formação das ligações dissulfeto entre as cadeias poliméricas, que depende do consumo dos grupos tióis (NAVARRO *et al.*, 2019). Ainda, em comparação com o espectro de FTIR da Pct-SH, a banda atribuída ao estiramento O-H (em torno de 3400 cm<sup>-1</sup>) dos grupos hidroxila alargou e foi deslocada para um maior número de onda. Essas mudanças nos espectros de FTIR dos hidrogéis, em comparação com o espectro da Pct-SH, são consequência da

reticulação entre as cadeias do polissacarídeo pelas ligações dissulfeto e a alteração no ambiente químico desses grupos funcionais. Portanto, confirmando a formação dos hidrogéis pela rota de reticulação química proposta neste estudo.



**Figura 2.** Espectros de FTIR dos hidrogéis obtidos a partir de soluções de Pct-SH com concentração de 5% (a), 10% (b) e 15% m/m (c) e diferentes quantidades de KPS.

### 3. CONCLUSÃO

No presente trabalho, um novo hidrogel quimicamente reticulado por ligações dissulfeto foi preparado. Para o preparo do hidrogel, a Pct-SH foi tratada termicamente, juntamente com um agente oxidante (neste estudo, persulfato de potássio), para oxidar os grupos tióis e formar as ligações dissulfeto entre as cadeias do polissacarídeo. Até o presente momento, todos os resultados experimentais obtidos demonstraram que essa simples e original abordagem foi capaz de gerar hidrogéis com uma grande eficiência de gelificação. Futuramente, a potencial aplicação dos hidrogéis preparados como sistemas de liberação controlada de fármacos será investigada. Em especial, os hidrogéis obtidos neste estudo são injetáveis, logo, sugerindo a sua utilização na liberação local de fármacos encapsulados em sua matriz.

### 4. REFERÊNCIAS

- HU, Weikang; Baoying; LU, Minghua; CHANG, Haibo. Polysaccharide-based film loaded with vitamin C and propolis: A device to accelerate diabetic wound healing. **RSC Advances**, p. 81–84, 2018.
- NAVARRO, Laura; CAMPOS-REQUENA, Víctor H. Mucoadhesive alginate synthesis: A multivariate calibration approach. **New Journal of Chemistry**, p. 20267–20274, 2020.
- ZHU, Tianxue; CHEN, Zhong; LI, Huaqiong; YANG, Lei; LAI, Yuekun. Hydrogel Interfaces for Wound Healing. **Advanced Materials Interfaces**, p. 1–22, 2019.