

1.06.03 - Química / Físico-química

HIDROGÉIS BASEADOS EM METACRILATO DE GLICOSE E DE FRUTOSE

Giovanni B. Perin^{1*}, Maria I. Felisberti²

1. Estudante de IC do Instituto de Química da UNICAMP

2. IQ-UNICAMP – Departamento de Físico-Química/ Orientador

Resumo:

Hidrogéis baseados em carboidratos com alta capacidade de intumescimento foram preparados empregando-se a rota químio-enzimática. Monômeros (mono- e dissustituídos) foram sintetizados via transesterificação catalisada enzimaticamente (Novozym 435) entre o carboidrato (glicose ou frutose) e o metacrilato de trifluoroetila. Conversões de 99% e 33,6% foram alcançadas os metacrilatos de frutose e glicose, respectivamente. Os hidrogéis sintetizados via polimerização radicalar na presença de diferentes concentrações de reticulante são transparentes e viscoelásticos, apresentando estabilidade à hidrólise por até 12 semanas, além de intumescimento e tamanho de poro dependentes da densidade de reticulação.

Palavras-chave: Carboidrato, hidrogel, glicomonômero.

Apoio financeiro: Fapesp (Número do processo 2014/14232-3 e 2010/17804-7) e CNPq (Número do processo 2015/25.406-5)

Trabalho selecionado para a JNIC pela instituição: UNICAMP.

Introdução:

Hidrogéis são redes poliméricas tridimensionais hidrofílicas que possuem a capacidade de sorver uma grande quantidade de água. A integridade de sua estrutura tridimensional no estado intumescido é mantida pela reticulação física ou química.^{1,2}

A presença de grupos hidrofílicos e a densidade de reticulação exercem efeitos antagônicos sobre o intumescimento do hidrogel. Esta característica torna possível modular, concomitantemente, o grau de intumescimento e as propriedades mecânicas pela variação da densidade de reticulação no hidrogel.²⁻⁴

Nos últimos anos hidrogéis baseados em carboidratos têm sido desenvolvidos devido as suas promissoras características como a alta capacidade de intumescimento, biodegradabilidade, biocompatibilidade e interações biológicas específicas, tornando-os materiais passíveis de aplicações biomédicas

diversas como, por exemplo, na liberação controlada de fármacos.⁵⁻⁸

A principal rota sintética utilizada no preparo de polímeros baseados em carboidratos é a rota químio-enzimática. Esta consiste da síntese do monômero, através da funcionalização do carboidrato catalisada enzimaticamente, seguida de sua polimerização por metodologias químicas.⁹⁻¹¹ Carboidratos com maior grau de funcionalização (di- e trissustituídos, por exemplo) podem também ser formados e seu uso como agente de reticulação é pouco discutido na literatura.^{5,11-14}

A conversão de carboidratos em monômeros e destes em polímeros desponta como uma estratégia química, econômica e ambientalmente relevante e promissora para o suprimento de materiais para as mais diversas demandas da sociedade moderna.

Desta forma, este trabalho tem como objetivo a síntese e a caracterização dos monômeros monofuncionalizados metacrilato de glicose (GMA) e metacrilato de frutose (FMA) e dos monômeros difuncionalizados dimetacrilato de glicose (GdMA) e dimetacrilato de frutose (FdMA), empregando a rota de transesterificação catalisada enzimaticamente, seguida da polimerização radicalar, resultando em hidrogéis com elevados conteúdo de carboidratos e coeficiente de intumescimento, e diferentes densidades de reticulação.

Metodologia:

• Síntese dos monômeros

Em um balão de 50 mL foram adicionados 1,0 g de frutose ou 0,4 g de glicose e 20 mL de t-butanol e a mistura foi mantida sob agitação a 70 °C por 6 h. Em seguida, 200 mg de peneira molecular, 1,9 mL de metacrilato de trifluoroetila e 200 mg de enzima Novozym 435 foram adicionados à solução saturada do carboidrato. A reação foi mantida sob agitação a 50 °C por 24 h. O meio reacional foi filtrado e, após concentrado, os produtos foram separados por coluna cromatográfica utilizando sílica-gel como fase estacionária e a mistura clorofórmio:metanol (7:1) como fase móvel.

- Síntese dos hidrogéis

Uma solução 34% (m/m) de monômero em uma mistura $H_2O:DMF$ (1,0:0,9 m/m) contendo a quantidade de reticulante FdMA desejada (0,5; 1,0 ou 2,0 mol% em relação ao monômero) e 1,0 mol% de persulfato de amônio (em relação ao monômero) foi adicionada em tubo Eppendorf de 1,5 mL, seguida de borbulhamento de N_2 por 10 min. O tubo foi fechado e a polimerização foi conduzida a 60 °C por 6 h. Os hidrogéis foram lavados exaustivamente por 3 dias com água deionizada.

- Espectroscopia de ressonância magnética nuclear de próton (RMN 1H) e de carbono (RMN ^{13}C).

As análises de 1H RMN e de ^{13}C RMN foram realizadas em solução de D_2O .

- Intumescimento em água

Amostras entre 5-10 mg do polímero seco foram submersas em soluções tampões pH 2; pH 7 e pH 10 e mantidas a 25°C. Em intervalos definidos tempo as amostras foram retiradas da solução, secas superficialmente e pesadas em balança analítica. O ensaio foi realizado em triplicata.

- Análise termomecânica (TMA).

Hidrogéis intumescidos a 25 °C foram submetidos a ensaios de compressão com ciclos de carga e descarga a taxa de força de 0,05 $N \cdot min^{-1}$ e carga máxima variando gradativamente de 0,1 N até 1 N com acréscimo de 0,1 N por ciclo. No analisador Termomecânico – TMA 2940 da TA Instruments,

- Calorimetria diferencial de varredura (DSC)

Hidrogéis intumescidos de massa entre 5-10 mg foram analisados no equipamento TA Instruments DSC Q2000, de acordo com o programa: 1) Equilíbrio a 25 °C por 5 min; 2) Resfriamento a 2 °C. min^{-1} até -30 °C, seguido de isoterma por 5 min; 3) Aquecimento a 2 °C. min^{-1} até 30 °C.

- Microscopia eletrônica de varredura (SEM).

Hidrogéis intumescidos em solução aquosa com 1% (V/V) de dimetilsufóxido foram liofilizados e, então, metalizados com Irídio em um metalizador Bal-Tec MD 020. As imagens de SEM foram adquiridas em um Microscópio Eletrônico de Varredura QUANTA 250 FEG.

Resultados e Discussão:

A conversão e a seletividade da funcionalização dos carboidratos com o grupo metacrilato são apresentadas na Tabela 1.

Análises de ^{13}C RMN do GMA e do FMA indicam que estes monômeros são uma mistura de isômeros, a qual esta relacionada

com o equilíbrio tautomérico dos carboidratos em solução e a baixa especificidade da enzima as hidroxilas dos carboidratos.

Tabela 1: Conversão e seletividade da funcionalização dos carboidratos com o grupo metacrilato.

Carboidrato	Conversão (%)	Seletividade monossubstituído (%)	Seletividade dissubstituído (%)
Glicose	33,6	87,2	12,8
Frutose	99,0	60,6	39,4

As análises de 1H RMN comprovam a formação do carboidrato difuncionalizado (FdMA e GdMA).^{11,15,16}

A Figura 1 mostra imagens dos hidrogéis intumescidos em água após sua purificação.

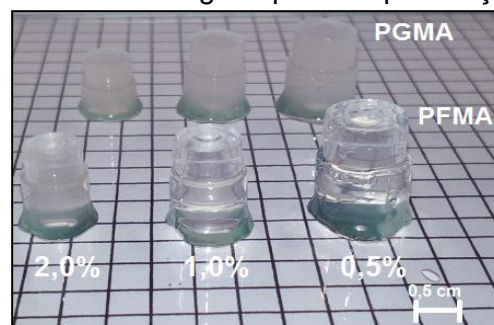


Figura 1: Imagens dos hidrogéis sintetizados empregando-se 0,5; 1,0 ou 2,0 mol% de reticulante e no equilíbrio de intumescimento em água a 25 °C. PGMA: poli(metacrilato de glicose) e PFMA: poli(metacrilato de frutose).

A análise de 1H RMN dos hidrogéis reticulados com 0,5 mol% de FdMA confirmam o sucesso da polimerização verificando-se o desaparecimento dos sinais relacionados a dupla ligação e aparecimento de sinais relacionados aos carbonos da cadeia polimérica.

As micrografias obtidas por SEM, Figura 2, mostram a natureza porosa destes materiais e a diminuição dos tamanhos do poro com o aumento da concentração de reticulante.

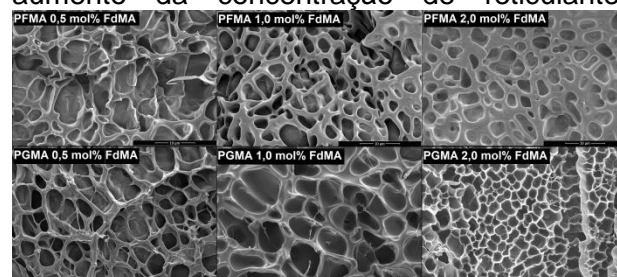


Figura 2: Micrografias de SEM de materiais resultantes da liofilização dos hidrogéis.

As análises termomecânicas mostram que os hidrogéis são viscoelásticos e que a resistência a compressão depende da concentração de reticulante, Figura 3.^{2,4,5}

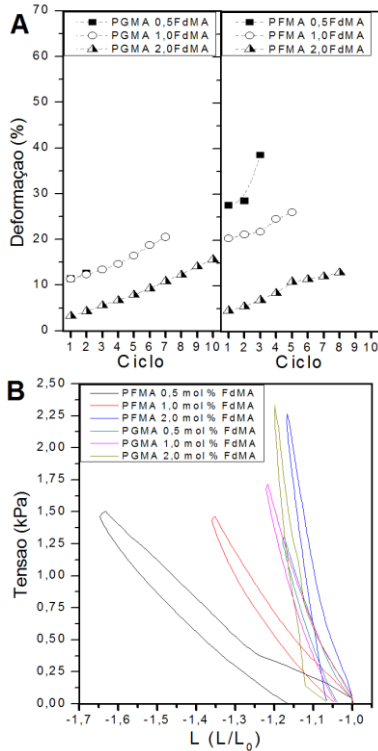


Figura 3: A-Deformação dos hidrogéis após cada ciclo de tensão e deformação. B-Curvas tensão por deformação para o primeiro ciclo de tensão e deformação dos hidrogéis.

Experimentos de termoporosimetria por DSC, foram realizados para estimar o tamanho dos poros do hidrogel baseado na depressão do ponto de fusão da água confinada em poros. As curvas de DSC mostradas na Figura 4 mostram que o pico de fusão da água nos hidrogéis desloca-se para temperaturas menores com o aumento da densidade de reticulação, indicando a diminuição dos poros.¹⁷

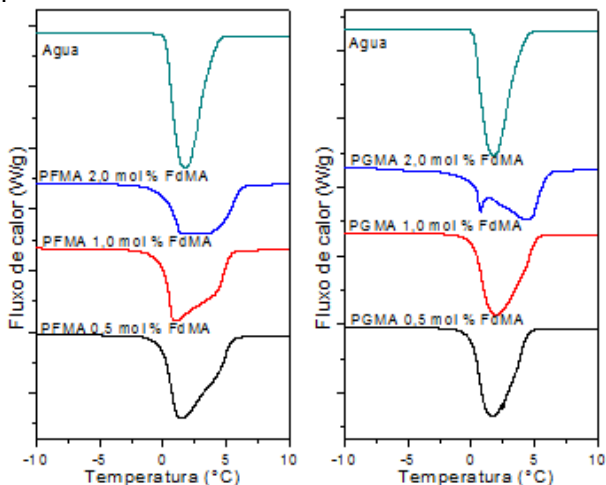


Figura 4: Curvas DSC mostrando a fusão da água contida nos hidrogéis de PGMA e PFMA.

A razão entre a entalpia de fusão da água nos hidrogéis e da água pura corresponde a fração de água livre – AL – (%), enquanto que a fração de água de hidratação – AH – (%) é a diferença entre o conteúdo de água total e a fração de água livre, Figura 5.¹⁴

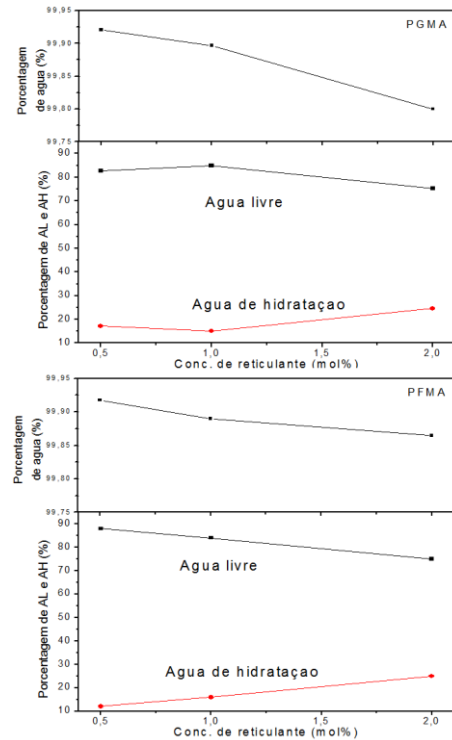


Figura 5: Conteúdo de água nos hidrogéis e fração de água livre (AL) e de hidratação (AH) de acordo com a variação da concentração de reticulante.

A cinética de intumescimento em soluções tampão a pH 2, 7 e 10, revela que os hidrogéis atingem o intumescimento de equilíbrio após 120 minutos, e que o coeficiente de intumescimento depende da densidade de reticulação e é aproximadamente constante para um mesmo hidrogel na faixa de pH estudada (Figura 6B). Além disso, o intumescimento ocorre por difusão fickiana (Figura 6A).¹¹

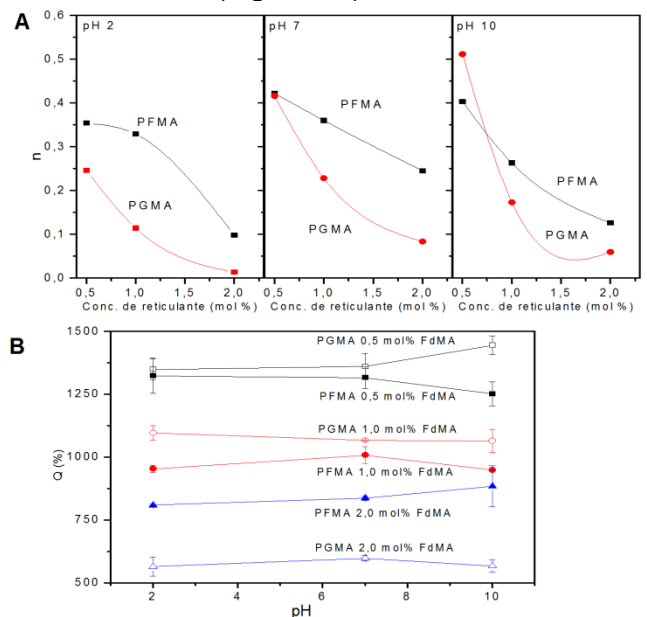


Figura 6: A- Número de transporte (n) em função da concentração de reticulante nos hidrogéis em pH 2, 7 e 10. B- Coeficiente de intumescimento (Q) dos hidrogéis em pH 2, 7 e 10.

Todos os hidrogéis mostraram estabilidade

hidrolítica em pH 2,0, 7,0 e 10,0 até 12 semanas a 25 ± 3 °C, Figura 7.

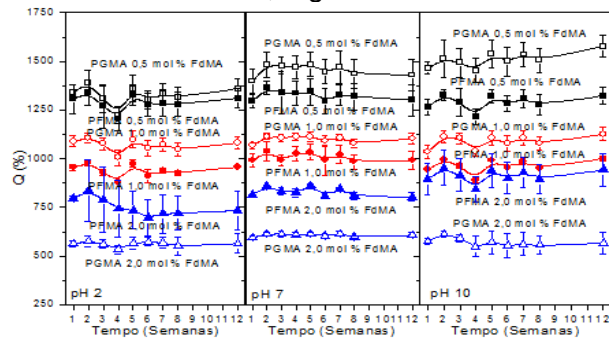


Figura 7: Intumescimento do hidrogéis em função do tempo a 25 ± 3 °C.

Conclusões:

Os monômeros monossustituídos (GMA e FMA), bem como os monômeros dissustituídos (GdMA e FdMA) foram sintetizados com sucesso a partir da transesterificação catalisada enzimaticamente. Estes monômeros são misturas de isômeros devido a não seletividade da enzima as hidroxilas dos carboidratos e ao equilíbrio tautomérico dos carboidratos em solução.

A polimerização dos monômeros GMA e FMA em presença de reticulantes resultou em redes poliméricas porosas com elevada capacidade de intumescimento em água e transparência.

O mecanismo de intumescimento das redes poliméricas em diferentes meios aquosos (pH = 2, 7, e 10) é controlado por difusão fickiana e o intumescimento de equilíbrio é atingido em aproximadamente 120 minutos. Além disso, a natureza não-iônica dos hidrogéis reflete-se no coeficiente de intumescimento do equilíbrio praticamente independente do pH do meio, sendo estes estáveis a hidrólise durante 12 semanas.

Os hidrogéis também apresentam comportamento viscoelástico e distribuição do tipo de água (água livre e água de hidratação) que pode ser delineado pela composição e pela densidade de reticulação.

Referências bibliográficas

1. Peppas, N. A. & Hoffman, A. S. *Hydrogels. Biomaterials Science: An Introduction to Materials in Medicine* (Elsevier, 2013).
2. Peppas, N. A., Slaughter, B. V. & Kanzelberger, M. A., *Polym. Sci. A Compr. Ref. 10 Vol. Set 9*, 385–395 (2012).
3. Buwalda, S. J. Boere, K. W.M., Dijkstra, P. J., Feijenc, J., Vermonden, T., Hennink, W.E., *J. Control. Release* **190**, 254–273 (2014).
4. Patel, A. & Mequanint, K., *Biomaterials*

5. Martin, B. D., Linhardt, R. J. & Dordick, J. S., *Biomaterials* **19**, 69–76 (1998).
6. Kloosterman, W. M. J., Jovanovic, D., Brouwer, S. G. M. & Loos, K., *Green Chem.* **16**, 203 (2014).
7. Mohamed Al-Bagoury, Buchholz, K. & Yaacoub, E.-J., *Polym. Adv. Technol.* **19**, 313–322 (2007).
8. Caló, E. & Khutoryanskiy, V. V., *Eur. Polym. J.* **65**, 252–267 (2015).
9. De Oliveira, H. F. N. & Felisberti, M. I., *Carbohydr. Polym.* **94**, 317–322 (2013).
10. Kloosterman, W. M. J., Roest, S., Priatna, S. R., Stavila, E. & Loos, K., *Green Chem.* **16**, 1837 (2014).
11. Park, D. W., Haam, S., Lee, T. G., Kim, H.-S. & Kim, W.-S., *J. Biomed. Mater. Res. A* **71**, 497–507 (2004).
12. Martin, B. D., Ampofo, S. a, Linhardt, R. J. & Dordick, J. S., *Macromolecules* **25**, 7081–7085 (1992).
13. Xiaomao Chen, Jonathan S. Dordick, D. G. R., *Macromolecules* **28**, 6014–6019 (1995).
14. Ajish, J. K., Ajish Kumar, K. S., Subramanian, M. & Kumar, M., *RSC Adv.* **4**, 59370–59378 (2014).
15. Li, L., Ji, F., Wang, J., Li, Y. & Bao, Y., *Enzyme Microb. Technol.* **69**, 46–53 (2015).
16. Horton, D. & Z. Walaszek., *Carbohydr. Res.* **105**, 145–153 (1982).
17. Landry, M. R., *Thermochim. Acta* **433**, 27–50 (2005).