



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ABC
PRÓ REITORIA DE PESQUISA**

**DESENVOLVIMENTO DE COMPÓSITOS DE POLOXÂMEROS CONTENDO
VIDRO BIOATIVO: ESTUDOS DE CINÉTICA DE LIBERAÇÃO**

Tema de atuação: Biomateriais, polímeros, vidros bioativos.

**Edital 04/2022 PIBIC
Candidato à bolsa**

**SANTO ANDRÉ - SÃO PAULO
2022**

Resumo

Os poloxâmeros (PL) são compostos não-iônicos que possuem um vasto grupo de copolímeros surfactantes, que são formados por óxido de propileno (PO) e óxido de etileno (EO), de composição geral: $\text{EO}_x\text{-PO}_y\text{-EO}_x$. Esses materiais podem ser utilizados em diversas aplicações biomédicas, tais como bioengenharia tecidual, tratamento oncológico, bioimpressão 3D e liberação de fármacos, sendo essa última o objetivo deste projeto. Os poloxâmeros escolhidos são o P407 (de fórmula $\text{HO}[\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{O}]_x [\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2\text{O}]_y [\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{O}]_x \text{OH}$), e o P403 (constituído por óxido de polietileno (PEO), de fórmula $(\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{O-})_n$, e por óxido de propileno ($\text{C}_3\text{H}_6\text{O}$)).

Esses materiais apresentam propriedades anfifílicas importantes para a incorporação de biomateriais para regeneração óssea, sendo realizada pelo controle sobre o processo de dissolução desses copolímeros. Os vidros bioativos são biomateriais de terceira geração que também são utilizados em diversas aplicações biomédicas. Esse biomaterial possui diferentes composições químicas de acordo com cada aplicação, no caso, para este projeto, o vidro selecionado é o 58S ($58\text{SiO}_2 - 33\text{CaO} - 9\text{P}_2\text{O}_5$), sintetizado pelo método sol-gel. Será também utilizado o vidro contendo o elemento hólmio, utilizado na braquiterapia. Os objetivos deste projeto são compreender a estrutura e dinâmica dos sistemas obtidos, avaliando o efeito da incorporação do vidro bioativo aos poloxâmeros a partir da análise das taxas de dissolução do material..

Introdução

Polímeros são substâncias sintéticas ou naturais de cadeias longas, que são compostas por macromoléculas formadas por unidades menores denominadas monômeros (MCKEEN, W., L., 2009). Tais substâncias exercem diversos papéis fundamentais, seja para estruturas (celulose), para a manutenção da vida (polissacarídeos) e para indústrias (polietileno) (BRITANNICA, 2021). Os copolímeros são polímeros formados por dois ou mais monômeros diferentes, apresentando características diferentes de acordo com suas respectivas composições. Neste trabalho serão estudados copolímeros a base de poloxamero (PL).

Uma importante classe de polímeros inclui os copolímeros tribloco formados por óxido de propileno (PO) e óxido de etileno (EO), apresentando como estrutura geral: EOx-POy-EOx. Esses copolímeros, denominados poloxâmeros (P) possuem propriedade anfifílica, ou seja, são capazes de formar micelas, o que torna possível a incorporação de diversas substâncias. O poloxamer 407 (P407) é composto por $\text{HO}[\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{O}]_x[\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2\text{O}]_y[\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{O}]_x\text{OH}$, sendo que x e y variam em torno de 95 a 105 e 54 a 60, respectivamente. Em solução aquosa, apresenta característica termorreversível, mudando de fase drasticamente de acordo com a temperatura em que se encontra (CARVALHO, F., A. J., 1999), alterando-se de sol para gel, fenômeno reversível denominado transição sol-gel (DUMORTIER, G.; GROSSIORD, L., J.; AGNELY, F.; CHAUMEIL, C., J., 2006). O copolímero tribloco simétrico poloxamer 403 (P403) é constituído por óxido de polietileno (PEO), de fórmula $(\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{O-})_n$, e por óxido de propileno ($\text{C}_3\text{H}_6\text{O}$). Esse poloxâmero apresenta hidrofobicidade em temperaturas acima de, aproximadamente, 14°C , e apresenta características hidrofílicas em temperaturas abaixo dessa (AKKARI, C., S., A.; CAMPOS, V., R., C., E.; KEPPLER, F., A.; FRACETO, F., L.; PAULA, E.; RADOMILLE, G.; ARAUJO, R., D. 2015).

Nas aplicações destes materiais em áreas biomédicas, como no tratamento de doenças, bioengenharia tecidual, bioimpressão 3D e condução de medicamentos, os mesmos podem ser classificados como biomateriais. De forma geral, biomateriais são substâncias naturais ou sintéticas (não englobando medicamentos) que interagem com sistemas biológicos, exercendo funções de acordo com o sistema específico.

Neste projeto, o vidro bioativo será sintetizado e posteriormente incorporado nos PLs, especificamente a base de 58S, que possui a composição nominal $58\text{SiO}_2 - 33\text{CaO} - 9\text{P}_2\text{O}_5$. Este material vem sendo utilizado no reparo de tecidos, como o tecido ósseo, na estimulação de processos biológicos e na liberação de medicamentos. O pioneiro desse tipo de biomaterial é o Bioglass 45S5, criado em 1969 por Larry Hench, no contexto da Guerra do Vietnã (BAINO, FRANCESCO; HAMZEHLU, SEPIDEH; KARGOZAR, SAEID, 2018). O vidro escolhido, além dos elementos tradicionais, contém hólmio, sendo indicado para braquiterapia em casos de câncer ósseo. A braquiterapia é um tipo de radioterapia que administra doses de radiação no local onde encontra-se o tumor. A eficácia desse tratamento deve-se à curta distância entre o tumor e a fonte da radiação, pois evita a danificação dos tecidos saudáveis próximos à região do câncer. A radiação utilizada na braquiterapia (raios β) leva à apoptose das células cancerígenas, devido a danos em estruturas moleculares fundamentais para o funcionamento das células (DELPINO, P., G.; BORGES, R.; ZAMBANINI, T.; JOCA, F. S., J.; GAUBEUR, I.; SOUZA, S. de, A.; MARCHI, J., 2021).

A liberação de substâncias pelos polímeros ocorre quando esse se encontra como gel, por meio da difusão e dissolução no local aplicado. Há diversos estudos acerca dessa aplicação do P407, como para antibióticos e anestésicos. A liberação em meios aquosos ocorre de acordo com a lei da raiz quadrada de Higuchi (HIGUCHI, T. 1962), indicando que o coeficiente da difusão de medicamentos no P407 gel diminui ao passo que seu conteúdo aumenta, de modo que aumente a viscosidade do gel (RICCI, E.J., LUNARDI, L.O., NANCLARES, D.M.A, MARCHETTI, J.M., 2004). Além disso, esse poloxâmero pode ser comumente combinado com outros polímeros, nanopartículas, lipossomos etc, a fim de controlar a liberação de substâncias desejadas (DUMORTIER, G.; GROSSIORD, L., J.; AGNELY, F.; CHAUMEIL, C., J., 2006).

O objetivo central deste projeto é buscar formas de controlar a taxa de liberação dos sistemas a base de polímeros de poloxamer. Os poloxâmeros 407 e 403 foram escolhidos por apresentarem

diferentes taxas de dissolução devido às suas características anfífilas. Como o P403 é mais hidrofóbico, torna-se possível administrar a velocidade da liberação por meio da diminuição da dissolução desses materiais. A incorporação do vidro bioativo 58S sol-gel contendo hólmio nestes sistemas permite analisar o efeito de superfície destes materiais.

Objetivos

O objetivo central deste projeto é controlar a taxa de liberação do poloxamer 407 pelo uso do poloxamer 403 e analisar o efeito da incorporação de vidros bioativos, visando aplicar em tratamentos relacionados ao tecido ósseo.

De modo a destacar os objetivos específicos, tem-se:

- Estudar as características dos materiais escolhidos por meio de técnicas físico-químicas;
- Obter os sistemas a base de P407 e P403;
- Sintetizar os vidros bioativos 58S e 58S com hólmio incorporado;
- Desenvolver as formulações desejadas a base de PL e vidros;
- Avaliar a dissolução dos sistemas obtidos por meio da quantificação dos polímeros
- Estudar a influência dos vidros na organização estrutural dos sistemas

Metodologia

A respeito da parte teórica deste projeto, serão realizadas revisões bibliográficas para consolidar o aprendizado acerca dos conceitos abordados. Serão realizadas reuniões periódicas com orientador para acompanhamento do trabalho. A parte experimental do projeto consiste nas seguintes etapas:

- a) Obtenção dos sistemas a base de poloxamer 407 e 403 com 0%, 2,5% e 5% de 403, com protocolo desenvolvido pelo grupo de pesquisa envolvendo agitação em baixa temperatura (4-8 °C);
- b) Síntese do vidro bioativo e incorporação do hólmio:
O vidro bioativo é o 58S ($58\text{SiO}_2 - 33\text{CaO} - 9\text{P}_2\text{O}_5$) e sua síntese será realizada pelo método sol-gel com os seguintes materiais: ortossilicato de tetraetil (TEOS), fosfato de trietil (TEP), nitrato de cálcio (NC). Para a composição contendo hólmio, será adicionado nitrato de hólmio ($\text{Ho}(\text{NO}_3)_3$) durante a síntese do vidro;
- c) Obtenção dos sistemas de estudo e determinação do perfil de dissolução:
A incorporação do vidro (5% massa) nos polímeros será realizada segundo os protocolos de pesquisa desenvolvidos pelo grupo. Caracterização dos sistemas obtidos: serão analisadas as taxas de dissolução dos sistemas em função do tempo. Para os ensaios de dissolução, será utilizado o método espectrofotométrico ($\lambda = 624 \text{ nm}$) para quantificação dos polímeros após da conjugação os mesmos com tiocianato de cobalto.
- d) A influência da incorporação de biovidros na organização estrutural das matrizes-gel será estudada avaliando-se as propriedades reológicas por meio da determinação dos módulos viscoso e elástico, viscosidade, temperatura de transição sol-gel, além de adesão e coesão dos materiais.

Exequibilidade

Este projeto faz parte de um grupo de pesquisas multidisciplinar que busca o desenvolvimento de biomateriais para diferentes aplicações, com projetos paralelos de alunos de graduação e pós-graduação. Devido à situação sanitária vigente, este projeto segue de modo a respeitar os protocolos de segurança estabelecidos, com uso de laboratórios de pesquisa com estrutura e equipamentos adequados para o desenvolvimento deste projeto. Ressalta-se que este projeto é parte integrante de um auxílio regular FAPESP em vigência.

Cronograma

As atividades previstas são apresentadas na Tabela 1, sendo divididas nas seguintes etapas:

- 1) Etapa 1: Revisão de literatura.
- 2) Etapa 2: Síntese do vidro bioativo 58S com Ho
- 3) Etapa 3: Desenvolvimento dos sistemas
 - a) Desenvolvimento das formulações;
 - b) Analisar a dissolução do vidro nos sistemas;
 - c) Caracterização reológica dos sistemas
- 4) Etapa 4: Relatório parcial e relatório final
 - a) confecção do relatório parcial;
 - b) confecção e entrega do relatório final de atividades.

Etapas	Meses					
	1-2	3-4	5-6	7-8	9-10	11-12
1.	X	X	X	X	X	X
2.		X	X			
3.a)				X	X	
3.b)			X	X	X	
3.c)			X	X	X	
4.a)			X			
4.b)						X

Referências

BRUSCHI, L., Marcos; BORGHI-PANGONI, B., Fernanda; JUNQUEIRA, V., Mariana; FERREIRA, B. de Souza, Sabrina. **“Chapter 12 - Nanostructured therapeutic systems with bioadhesive and thermoresponsive properties”**, 2017. Universidade Estadual de Maringá.

ZARRINTAJ, Payam; RAMSEY, D., Joshua; SAMADI, Ali; ATOUFI, Zaleh; YAZDI, K., Mohsen; GANJALI, R., Mohammad; AMIRABAD, M., Leila; ZANGENE, Ehsan; FAROKHI, Mehdi; FORMELA, Krzyztof, SAEB, R., Mohammad; MOZAFARI, Masoud; THOMAS, Sabu. **“Poloxamer: A versatile tri-block copolymer for biomedical applications”**, 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1742706120302257#:~:text=Poloxamer%20in%20biomedical%20application%3A%20Delivery,platforms%2C%20Bio%2F3d%20printing.>

DUMORTIER, Gilles; GROSSIORD, L., Jean; AGNELY, Florence; CHAUMEIL, C., Jean. **“A review of poloxamer 407 pharmaceutical and pharmacological characteristics”**, 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17096184/>

OLIVEIRA, F., A., S. DE, Luciana; OLIVEIRA, S., Conceição; MACHADO, L., Ana Paula; ROSA, P., Fabiana. **“Biomateriais com aplicação na regeneração óssea – método de análise e perspectivas futuras”**, 2010. Universidade Federal da Bahia.

MCKEEN, W., Laurence. **"Chapter 1 - Introduction to Plastics and Elastomers"**, The Effect of Creep and Other Time Related Factors on Plastics and Elastomers (Second Edition), 2009. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780815515852500030>

Britannica, The Editors of Encyclopaedia. **"polymer"**, Encyclopedia Britannica, 2021. Disponível em: <https://www.britannica.com/science/polymer>.

CARVALHO, F., Antonio José. **"Caracterização de géis termorreversíveis de SEBS"**, 1999. Instituto de Química de São Carlos, Departamento de Físico-Química, Universidade de São Paulo.

HENCH, L.; POLAK, J. **"Third generation biomedical materials"**, 2002. Science, v.295, p.1014-1017.

HIGUCHI, T. **"Analysis of rate on the medicament releases from ointment"**, 1962. J. Pharm. Sci. 51, 802–804.

RICCI, E.J., LUNARDI, L.O., NANCLARES, D.M.A, MARCHETTI, J.M. **"Sustained release of lidocaine from Poloxamer 407 gels"**, 2004. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378517304005927>

BAINO, Francesco; HAMZEHLLOU, Sepideh; KARGOZAR, Saeid. **"Bioactive Glasses: Where Are We and Where Are We Going?"**, 2018. Journal of Functional Biomaterials.

R. V. Pereira; Á. Aragonés; G. O. M. Barra; G. V. Salmoria; M. C. Fredel. **"Biovidro osteocondutor sintetizado pelo processo sol-gel"**, 2012. 56º Congresso Brasileiro de Cerâmica, 1º Congresso Latino-Americano de Cerâmica, IX Brazilian Symposium on Glass and Related Materials, Curitiba, PR.

DELPINO, P., Giulia; BORGES, Roger; ZAMBANINI, Telma; JOCA, F. S., Jhonny; GAUBEUR, Ivanise; SOUZA, S. de, Ana Carolina; MARCHI, Juliana. **"Sol-gel-derived 58S bioactive glass containing holmium aiming brachytherapy applications: A dissolution, bioactivity, and cytotoxicity study"**, 2021. Centro de Ciências Naturais e Humanas, Universidade Federal do ABC. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S092849312033513X>

MAMANI,B., Javier; SOUZA, K., F., Taylla; NUCCI, P., Mariana; OLIVEIRA, A., Fernando; NUCCI, P., Leopoldo; ALVES, H., Arielly; REGO, N. A., Gabriel; MARTI, Luciana; GAMARRA, F., Lionel. **"In Vitro Evaluation of Hyperthermia Magnetic Technique Indicating the Best Strategy for Internalization of Magnetic Nanoparticles Applied in Glioblastoma Tumor Cells"**, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13081219>

AKKARI, C., S., Alessandra; CAMPOS, V., R., C., Estefânia; KEPPLER, F., Arthur; FRACETO, F., Leonardo; PAULA, Eneida de; RADOMILLE, Giovana; ARAUJO, R. de, Daniele. **"Budesonide-hydroxypropyl- β -cyclodextrin inclusion complex in binary poloxamer 407/403 system for ulcerative colitis treatment: A physico-chemical study from micelles to hydrogels"**, 2015. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0927776515303350>