SÍNTESE RADIOINDUZIDA DE MICROGÉIS PARA LIBERAÇÃO CONTROLADA DE EXTRATOS MEDICINALES

Stephanie Hernández Giro[1], Yuri Aguilera Corrales[2], Plinio Ribeiro Rodrigues[1], Marcelino Luiz Gimenes[1].

[1]Univerisidade Estadual de Maringa, Maringa, Brasil
[2]Universdad de la Habana, Habana, Cuba
stehernandezgiro@gmail.com/pg407728@uem.br

Resumo: Esta pesquisa desenvolve microgéis de PVP/PEG por irradiação gama para liberação controlada de fármacos cutâneos, utilizando extrato de *Moringa oleifera*. A formulação ótima (4% PVP, 10 kGy) apresentou ganho máximo de massa de 2,65 g H_2O g^{-1}, capacidade de incorporação do extrato de aproximadamente 30% e liberação de cerca de 38% após 4 h, mantendo elevada estabilidade mecânica.. A estrutura porosa favorece a liberação, que é dependente do pH e segue modelo de transporte não fickiano. Os microgéis mostram potencial como sistemas biomédicos eficientes e responsivos.

Palavras-chave: polivinilpirrolidona (PVP), polietilenoglicol (PEG), microgéis, liberação de fármacos.

INTRODUÇÃO

Com o crescente desenvolvimento da indústria farmacêutica e o surgimento de novos sistemas de tratamento para diferentes doenças, emergiu a necessidade de buscar alternativas viáveis para a administração específica de fármacos. Atualmente, os métodos de incorporação de fármacos no organismo têm evoluído significativamente, com o objetivo de encontrar estratégias ótimas e eficazes que sejam as menos invasivas possível.

Atualmente, destacam-se dois métodos para melhorar a administração de fármacos: a liberação controlada e a liberação direcionada. A primeira visa eliminar ou reduzir os efeitos secundários, promovendo uma concentração estável do fármaco no organismo. Busca-se alcançar uma cinética de ordem zero, na qual não ocorram variações significativas na concentração do fármaco ao longo do tempo. Por outro lado, a liberação direcionada tem como objetivo assegurar que o fármaco seja liberado em um local específico, mantendo-se inativo nas demais regiões do organismo (Virginia Sáez et al., 2003).

Nesse contexto, o primeiro método oferece um grau significativo de liberdade na escolha do local de aplicação. Os sistemas poliméricos de liberação controlada podem ser posicionados virtualmente em qualquer cavidade corporal, permitindo que esses sistemas carreadores de fármacos sejam inseridos no organismo, próximos à região afetada, ou ainda aplicados externamente sobre a pele, configurando novas vias de administração.

Especificamente no tratamento de doenças cutâneas, busca-se um material com propriedades semelhantes às da pele, capaz de incorporar compostos bioativos sem causar danos adicionais ao tecido. Os microgéis poliméricos, devido às suas dimensões micrométricas, têm se destacado como sistemas de liberação, constituindo uma área de pesquisa relevante (Coro Echeverría, 2024), em razão de suas propriedades únicas de biocompatibilidade e da capacidade de responder de forma reversível a estímulos externos.

Diversos métodos de síntese têm sido reportados (Yusof Bin Hamzah et al., 2016), apresentando resultados satisfatórios; contudo, esses processos frequentemente envolvem etapas de purificação complexas e onerosas, devido à presença de impurezas provenientes dos monômeros utilizados. Diante desse cenário, o emprego de técnicas radioquímicas, em particular a utilização de radiação gama no processo de síntese, surge como uma alternativa promissora para a obtenção de microgéis mais puros de forma mais rápida e eficiente.

Para atingir esse objetivo, estabelecem-se como objetivos específicos a elaboração de um procedimento de síntese de microgéis de polivinilpirrolidona (PVP) e polietilenoglicol (PEG) por meio de irradiação gama, a realização da caracterização físico-química dos microgéis obtidos, e a obtenção de um extrato hidroalcoólico de *Moringa Oleifera* devido ao seu elevado conteúdo de compostos bioativos, incluindo flavonoides, compostos fenólicos, vitaminas e isotiocianatos, que apresentam reconhecidas propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e antimicrobianas. Essas características tornam esse extrato um candidato promissor para aplicações em sistemas de liberação controlada destinados ao tratamento de lesões cutâneas, onde a manutenção prolongada da atividade biológica pode favorecer o processo de cicatrização e reduzir processos inflamatórios.(Ashutosh Pareek et al., 2023)

MATERIAL E MÉTODOS

- **Materiais**

Os reagentes químicos utilizados foram adquiridos da empresa Sigma-Aldrich, BioChemika, e utilizados sem tratamento adicional. Todas as soluções foram preparadas com água bidestilada no CEADEN.

Foram utilizados os seguintes reagentes: polivinilpirrolidona (PVP), tipo K-90 (> 99,99%), polietilenoglicol-400 (PEG), ácido acético glacial, acetato de sódio na forma sólida e folhas secas de *Moringa oleifera*, provenientes do Centro de Investigaciones de Plantas Proteicas y Productos Bionaturales.

- **Métodos**

Preparação das soluções de PVP/PEG

As soluções poliméricas foram preparadas conforme o método descrito por J.M. Rosiak et al. (2003), utilizando água bidestilada, polivinilpirrolidona (PVP) em concentrações variando de 3% a 5% e polietilenoglicol (PEG) a 1%.

As soluções foram aquecidas a 60 °C e agitadas simultaneamente com agitador de vidro, com o objetivo de remover o oxigênio dissolvido e evitar reações radicalares indesejadas no meio aquoso. Posteriormente, foram transferidas ainda quentes para ampolas, que foram seladas com filme para evitar a entrada de oxigênio.

Irradiação das amostras

As ampolas foram posicionadas na região de isodose do irradiador. O tempo de irradiação foi determinado por meio da plataforma CaliPMMA, desenvolvida pelo laboratório de altas doses do Centro de Aplicaciones Tecnológicas y Desarrollo Nuclear.

As amostras foram irradiadas nas doses de 5, 10, 15, 20 e 25 kGy. O processo foi realizado de acordo com os parâmetros de qualidade estabelecidos pela norma ISO 9001:2015.

Ensaios de inchaço

Os ensaios de inchaço foram realizados em triplicata. Inicialmente, amostras com concentrações de 3%, 4% e 5%, irradiadas a 10 kGy, foram avaliadas em meio neutro (pH = 7, água bidestilada).

Posteriormente, selecionou-se a formulação com maior grau de inchaço, a qual foi irradiada nas doses de 5 a 25 kGy e submetida a testes em soluções com pH = 5 (tampão ácido acético/acetato de sódio) e pH = 7 (água bidestilada).

Os experimentos foram conduzidos a 25 °C, registrando-se a massa das amostras a cada 30 minutos até atingir peso constante.

Após atingir o equilíbrio, foram realizados ensaios de dessorção, com medições periódicas até estabilização da massa. Após 72 horas, as amostras foram secas em estufa a 100 °C por 2 horas para obtenção do peso seco.

Estudos morfológicos (MEV)

A morfologia dos microgéis foi analisada por microscopia eletrônica de varredura (MEV), utilizando um equipamento TESCAN Vega 3SBH, com ampliações de 100×, 500×, 2000× e 5000×.

Obtenção do extrato de *Moringa oleifera* (EMO)

As folhas foram lavadas, secas em estufa a 40 °C e posteriormente pulverizadas. Para a obtenção do extrato hidroalcoólico, foi adicionada uma solução de etanol ao material vegetal, seguida de agitação e repouso por sete dias.

Após esse período, realizou-se a filtração e evaporação do solvente em estufa a 40 °C até obtenção de um

pó seco, que foi armazenado em ambiente seco. O extrato foi posteriormente dissolvido em água destilada para uso experimental.

Caracterização do EMO

Densidade

A densidade foi determinada pelo método do picnômetro, mediante pesagens sucessivas do picnômetro vazio, com água e com a solução de EMO.

Estrutura química (UV-Vis)

As análises foram realizadas em espectrofotômetro INESA modelo 722G, utilizando cubetas de plástico de 1 cm, em diferentes pH e à temperatura ambiente, no comprimento de onda de 430 nm.

Incorporação do EMO no microgel

A capacidade de carga (%EC) foi determinada pela equação:

(1.4)

$$EC\% = \frac{Cantidad\ total\ de\ fármaco - Fármaco\ libre}{Cantidad\ total\ del\ fármaco}$$

Liberação do fármaco

Os ensaios de liberação in vitro foram realizados em triplicata por 4 horas, em soluções tampão com pH 5 e pH 7, à temperatura ambiente.Foram adicionados 3 mg de microgel contendo EMO a 10 mL do meio de dissolução. Amostras de 1 mL foram retiradas em intervalos definidos, sendo o volume reposto imediatamente.

A quantificação foi realizada por espectrofotometria UV-Vis no comprimento de onda de máxima absorbância.Curvas de calibração foram previamente obtidas para concentrações de 12 a 62 mg/mL em diferentes meios.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os microgéis de PVP/PEG obtidos por meio de irradiação gama apresentaram-se transparentes e com textura suave ao toque. Foram desenvolvidos dois processos de síntese: inicialmente, foram preparadas amostras com diferentes concentrações de PVP, irradiadas a 10 kGy ; posteriormente, selecionou-se a concentração de PVP mais promissora — neste caso, 4% — e esta foi submetida a diferentes doses de irradiação (Figura 2.1).

Os microgéis obtidos apresentaram boa integridade física após a irradiação, sem evidências visíveis de separação de fases ou formação de precipitados, indicando que o processo de reticulação foi eficiente nas diferentes condições avaliadas. A estratégia experimental adotada permitiu investigar, de forma independente, a influência da concentração de PVP e da dose de irradiação sobre as propriedades dos microgéis, possibilitando a identificação da formulação com melhor equilíbrio entre capacidade de intumescimento, estabilidade mecânica e potencial para incorporação e liberação controlada do extrato de *Moringa oleifera*.



Figura 2.1. Microgéis contendo 4% de PVP irradiados a 5, 10, 15, 20 e 25 kGy antes da abertura das ampolas (arriba) e após a abertura das ampolas (abaixo).

Ensaios de intumescimento

O intumescimento resulta da difusão de água para o interior da rede polimérica e da relaxação das cadeias, até atingir o equilíbrio. Esse comportamento explica a evolução observada nas curvas experimentais apresentadas neste trabalho.

Todos os ensaios foram realizados em triplicata. Para isso, foram utilizadas ampolas irradiadas a 10 kGy com variação na concentração de PVP (3%, 4% e 5%) (amostras 1), bem como amostras irradiadas em triplicata nas doses de 5, 10, 15, 20 e 25 kGy (amostras 2).

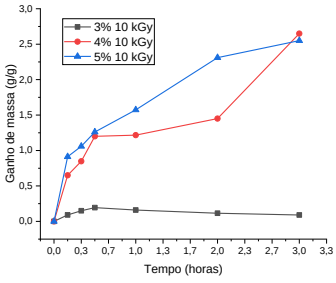


Figura 2.2. Inchaço em água bidestilada das amostras 1

Na Figura 2.2, apresentam-se as isotermas de inchaço, expressas em termos de ganho de massa em função do tempo, obtidas inicialmente utilizando água bidestilada como meio (pH = 7) e temperatura de 27 °C. Nessa etapa, foram analisadas as amostras 1, com o objetivo de selecionar a concentração mais eficiente. Contrariamente ao esperado, a amostra com 3% de PVP irradiada a 10 kGy atingiu o equilíbrio de inchaço no menor tempo (0,5 h); no entanto, o ganho máximo de massa foi consideravelmente inferior, com valor de 0,25 (gH_2O/g polímero), em comparação com as amostras contendo 4% e 5% de PVP irradiadas a 10 kGy, que apresentaram ganhos máximos de 2,65 e 2,55 (gH_2O/g polímero), respectivamente. Apesar da maior concentração, essas amostras exibiram maior capacidade de inchaço. Resultados semelhantes foram reportados por Ademar B. Lugão e Sonia Maria Malmoge (2001) em sistemas de hidrogéis PVP/PEG irradiados a 25 kGy.

Esses resultados confirmam que o grau de reticulação está diretamente relacionado à concentração do polímero (Yuri Aguilera Corrales, 2025a).

Consequentemente, a concentração de 4% de PVP foi selecionada como a mais eficiente para este estudo, apresentando ganho máximo de massa de 2,65 g g^{-1}, valor muito superior ao obtido para 3% de PVP (0,25 g g^{-1}) e semelhante ao observado para 5% (2,55 g g^{-1}), porém utilizando menor quantidade de polímero.

Com base nesse resultado, foram analisadas as amostras 2, nas quais a concentração foi mantida constante no valor considerado mais eficiente. O inchaço foi avaliado em diferentes meios, com distintos valores de pH (pH = 5 e pH = 7), tomando como ponto de partida o gel relaxado (imediatamente após a retirada da ampola). Os resultados desses ensaios estão apresentados nas Figuras 2.3 e 2.4

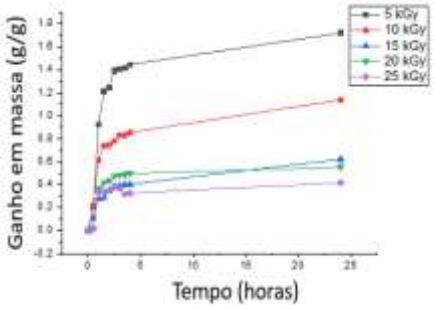


Figura 2.3. Inchaço em pH = 7 das amostras 2

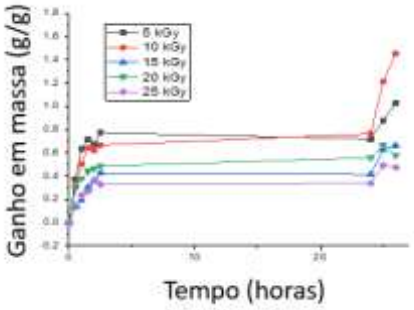


Figura 2.4. Intumescimento em pH = 5 das amostras 2

Como pode ser observado nos gráficos, os resultados são consistentes com o esperado (Yuri Aguilera Corrales, 2025a): as amostras expostas a menores doses de radiação apresentam menor grau de reticulação, o que se traduz em maior tamanho de poros e, consequentemente, em maior capacidade de intumescimento.

No entanto, embora a amostra irradiada a 5 kGy tenha apresentado o maior grau de intumescimento 1,6 gg^{-1} em pH = 7, não demonstrou estabilidade mecânica, adquirindo uma textura viscosa que dificultava sua manipulação.

Dessa forma, conclui-se que a amostra contendo 4% de PVP irradiada a 10 kGy constitui a opção mais adequada, pois apresentou ganho máximo de massa de aproximadamente 1,6 g g^{-1} em pH 5, mantendo estabilidade mecânica, enquanto a amostra irradiada a 5 kGy. Portanto, essa formulação foi selecionada para as análises subsequentes.

A Figura 2.5 apresenta os resultados de microscopia eletrônica de varredura (MEV) das amostras contendo 4% de PVP irradiadas a 10 kGy. As Figuras 2.5 (b e c) evidenciam uma superfície rugosa e porosa, com estruturas filamentosas interconectadas, cavidades e protuberâncias irregulares, que configuram uma textura tridimensional complexa, característica de microgéis.

Na Figura 2.5 (a), obtida com menor aumento, observam-se aglomerados de partículas esféricas ou semiesféricas, algumas parcialmente coalescidas, indicando a ocorrência de processos de aglomeração. Os microgéis de PVP/PEG sintetizados por irradiação gama a 10 kGy apresentam uma morfologia altamente heterogênea, evidenciada pela coexistência de poros de pequenas dimensões (5–15 μm) e cavidades macroscópicas significativamente maiores (200–400

μm), bem como pela distribuição irregular de partículas e estruturas filamentosas no interior da matriz polimérica.

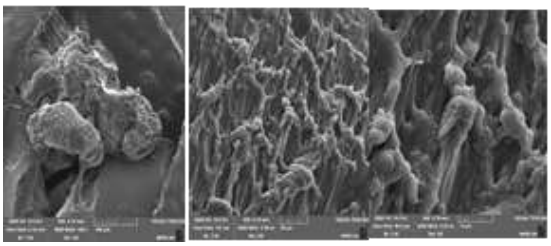


Figura 2.5. Imagens de microscopia eletrônica de varredura (MEV) com ampliações de 1 – 120×, 2 – 2 k× e 3 – 5 k×

Essas diferenças em distintas escalas resultam na formação de uma rede tridimensional complexa e hierárquica, que não é uniforme ao longo da amostra, apresentando regiões com diferentes densidades, tamanhos e formas de poros, organizadas de maneira hierárquica.

Esse padrão poroso é decorrente do entrecruzamento induzido pela radiação, que promove a formação de ligações covalentes e interações por ligações de hidrogênio, resultando em uma rede tridimensional mecanicamente estável, porém suficientemente porosa.

Essa estrutura favorece aplicações biomédicas, uma vez que proporciona elevada área superficial para o carregamento e a liberação controlada de fármacos, além de possibilitar processos de adsorção e servir como suporte para catalisadores ou enzimas. Adicionalmente, apresenta biocompatibilidade e capacidade de responder a estímulos, como variações de pH, por meio de alterações volumétricas significativas.

Obtenção do extrato de *Moringa oleifera* (EMO)

O extrato de moringa (Figura 2.6) obtido apresentou coloração escura e elevada estabilidade. Foram realizados controles de pH, resultando em um valor de 3,6063, e registrou-se uma absorbância máxima de 1,783 em um comprimento de onda de 430 nm.

Esse comprimento de onda pode ser atribuído, principalmente, à presença de compostos fenólicos e pigmentos naturais, como carotenoides e flavonoides, responsáveis pela coloração amarela a marrom em extratos vegetais. Em particular, os carotenoides absorvem na faixa de 400 a 500 nm, o que está em concordância com o valor observado, contribuindo tanto para a coloração quanto para as propriedades antioxidantes do extrato. Além disso, a absorbância nessa região pode ser influenciada pela concentração desses compostos e pela possível presença de outros antioxidantes, como o ácido ascórbico e os isotiocianatos, que também contribuem para a estabilidade e atividade biológica do extrato.

O pH ácido do extrato (3,6063) pode favorecer a estabilidade de determinados pigmentos e compostos antioxidantes, o que explica a elevada estabilidade observada na amostra. Por fim, o extrato apresentou densidade de 1,0071 mg/mL, valor que indica uma concentração próxima à da água pura, coerente com um extrato hidroalcoólico contendo uma quantidade moderada de sólidos dissolvidos provenientes dos compostos bioativos da moringa.



Figura 2.6. Extrato hidroalcoólico obtido a partir de folhas de *Moringa oleifera* criolla

Incorporação do EMO no microgel

Para analisar a incorporação do EMO no microgel, este foi submetido a um processo de intumescimento utilizando o extrato como meio de hidratação, partindo do estado seco do gel. O sistema atingiu sua máxima absorção após 52 horas, período no qual apresentou um aumento de massa de aproximadamente 18 vezes em relação ao estado inicial, conforme evidenciado na Figura 2.7. Esse comportamento sugere uma cinética de intumescimento controlada pela interação entre as cadeias poliméricas do microgel e os componentes do extrato, na qual a relaxação gradual da rede polimérica permite a penetração progressiva do fluido. A expressiva expansão observada reflete a elevada capacidade de retenção de líquido, característica de sistemas com

porosidade interconectada e presença de grupos funcionais hidrofílicos em sua estrutura.

Com base nesses dados, foi calculada a capacidade de carga do fármaco, a qual apresentou um poder de retenção de 30%. Esse resultado é favorável, pois indica que o microgel é capaz de incorporar e reter uma quantidade significativa do fármaco em sua estrutura, o que é essencial para garantir uma liberação controlada e eficiente.

Esse nível de retenção mostra-se promissor para aplicações em sistemas de administração de fármacos, nos quais a eficiência na incorporação e a posterior liberação controlada são fatores fundamentais para melhorar a biodisponibilidades e reduzir os efeitos adversos

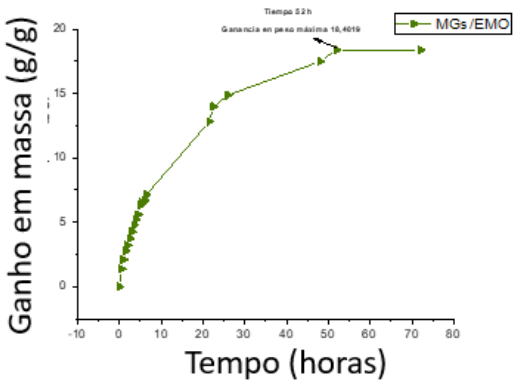


Figura 2.7 Intumesimento do microgel em EMMO

Liberação do fármaco

Para determinar as concentrações de EMO liberado, foi construída uma curva de calibração a partir de diferentes diluições do extrato, com concentrações conhecidas no intervalo de 12,334 a 62,334 mg/mL, utilizando um comprimento de onda máximo de 470 nm.

Essa curva foi obtida por meio de medições de absorbância de sete soluções com concentrações conhecidas do fármaco, nos diferentes meios em que os ensaios de liberação seriam realizados (pH = 7 e pH = 5), conforme apresentado nas Figuras 2.8 e 2.9. De modo geral, o perfil de pH de um tecido saudável difere daquele de um tecido infectado ou canceroso.

Nesta pesquisa, a liberação foi avaliada variando as condições de pH, simulando a pele saudável (pH = 5) e tumores cutâneos (pH = 6,5–7)

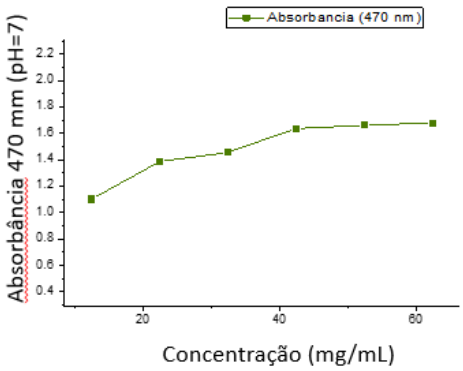


Figura 2.8. Curva de calibração do EMO em pH = 7

Como pode ser observado na Figura 2.10, Após 4 h, foram liberados 23,64 mg/mL em pH 7 e 19,69 mg/mL em pH 5, correspondendo a aproximadamente 38% da carga incorporada.

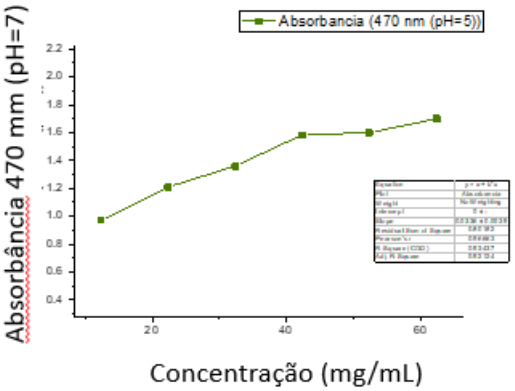


Figura 2.9. Curva de calibração do EMO em pH = 7

Observa-se que a curva de liberação apresenta um comportamento sustentado, com incrementos graduais ouparcialmente constantes ao longo do tempo, em concordância com o reportado na literatura para sistemas de liberação controlada (T. Zhou, 2013).

Adicionalmente, evidencia-se a forte influência do pH nos perfis de liberação, especialmente em pH = 7, Esse comportamento dependente do pH demonstra que o sistema pode permanecer relativamente estável em condições fisiológicas da pele saudável (pH≈5), enquanto aumenta a liberação em ambientes de pH mais elevado, característicos de tecidos tumorais ou inflamados.

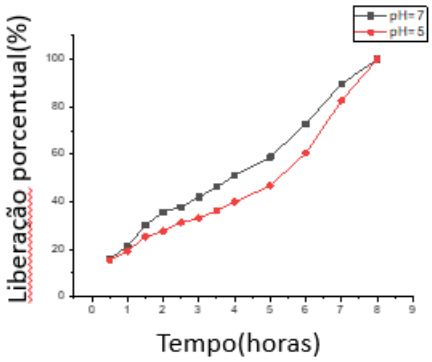


Figura 2.10. Perfis de liberação de EMO em microgel contendo 4% de PVP irradiado a 10 kGy

Essa resposta torna os microgéis particularmente promissores para sistemas inteligentes de liberação localizada.

CONCLUSÃO

1. A síntese radioinduzida permitiu a obtenção de microgéis de PVP/PEG com elevada estabilidade estrutural e comportamento responsivo ao pH, demonstrando o potencial da irradiação gama como método limpo e eficiente para a preparação de sistemas de liberação controlada.

2. A formulação contendo 4% de PVP irradiada a 10 kGy apresentou o melhor desempenho, alcançando ganho máximo de massa de 2,65 g g^{-1}, elevada estabilidade mecânica e capacidade de incorporação de aproximadamente 30% do extrato de *Moringa oleifera*.
3. Os ensaios de liberação evidenciaram um comportamento dependente do pH, com liberação de aproximadamente 23,64 mg mL^{-1} em pH 7 e 19,69 mg mL^{-1} em pH 5 após 4 horas, correspondendo a cerca de 38% da carga incorporada. Esse perfil sugere que os microgéis podem atuar como carreadores inteligentes, favorecendo a liberação controlada de compostos bioativos em diferentes condições fisiológicas.

AGRADECIMENTOS

Os autores expressam seus sinceros agradecimentos ao Instituto Superior de Tecnologias e Ciências Aplicadas da Universidade de Havana, pelo apoio institucional e acadêmico fundamental para a realização deste trabalho.

Agradecem, igualmente, ao Centro de Aplicaciones Tecnológicas y Desarrollo Nuclear, pelo suporte técnico, infraestrutura e colaboração científica que possibilitaram o desenvolvimento experimental desta pesquisa.

Por fim, manifestam seu reconhecimento ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química da Universidade Estadual de Maringá, pelo apoio acadêmico e pelas contribuições ao desenvolvimento e consolidação deste estudo

REFERÊNCIAS

Aguilera Corrales, Y. (2025). *Conferencia #10: Polimerización por irradiación (2).* Instituto Superior de Tecnologías y Ciencias Aplicadas.

Coro Echeverría. (2024). Geles poliméricos. Algunos conceptos básicos y reología de geles. *Anales de la Química, 120*(1), 24–31.

Ges Naranjo, A. A. (2019). *Evaluación de nanogeles de polivinilpirrolidona (PVP) como sistema de liberación controlada del antineoplásico 5-fluorouracilo (5-FU)* [Dissertação de mestrado, Instituto Superior de Tecnologías y Ciencias Aplicadas, Universidad de La Habana].

Lugão, A. B., & Malmonge, S. M. (2001). Use of radiation in the production of hydrogels. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms, 185*(1–4), 37–42. https://doi.org/10.1016/S0168-583X(01)00807-2

Ritger, P. L., & Peppas, N. A. (1987). A simple equation for description of solute release II. Fickian and anomalous release from swellable devices. *Journal of Controlled Release, 5*(1), 37–42. https://doi.org/10.1016/0168-3659(87)90035-6

Rosiak, J. M., Janik, I., Kadlubowski, S., Kozicki, M., Kujawa, P., Stasica, P., & Ulanski, P. (2003). Nano-, micro- and macroscopic hydrogels synthesized by radiation technique. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms, 208*, 325–330. https://doi.org/10.1016/S0168-583X(03)00627-X

Sáez, V., Hernáez, E., & López, L. (2003). Liberación controlada de fármacos: Aplicaciones biomédicas. *Revista Iberoamericana de Polímeros, 4*(2), 111–122.

Yusof Bin Hamzah, Y., Hashim, S., & Wan Abd Rahman, W. A. (2016). Synthesis of polymeric nano/microgels: A review. *Journal of Polymer Research, 23*, Article 198.

Zhou, T., Xiao, C., Fan, J., Chen, S., Wu, W., & Zhou, S. (2013). A nanogel of on-site tunable pH-response for efficient anticancer drug delivery. *Acta Biomaterialia*, *9*(1), 4546–4557. https://doi.org/10.1016/j.actbio.2012.08.017