

# Estabilidade, em pH Gástrico, de Metalofármacos Antiinflamatórios de Cobre e de seus Produtos de Imobilização no Antiácido Hidrotalcita

Cláudia R. Gordijo (PG), Denise de Oliveira Silva\* (PQ)

Universidade de São Paulo, Instituto de Química, Av. Prof. Lineu Prestes 748, 05508-000, São Paulo, SP.  
E-mail: [deosilva@iq.usp.br](mailto:deosilva@iq.usp.br)

Palavras Chave: Cobre, Antiinflamatórios, Metalofármacos, Hidrotalcita.

## Introdução

As atividades farmacológicas de complexos inorgânicos de cobre e fármacos antiinflamatórios não-esteróides (FAINEs) tem sido investigada com o objetivo de reduzir os efeitos colaterais sobre o trato gastrointestinal, que ocorrem pela ingestão das drogas orgânicas. Há indícios na literatura de que as estruturas dos compostos de Cu-FAINEs são fatores essenciais para as atividades dos metalofármacos. Em nosso grupo de pesquisa<sup>1</sup>, temos estudado o comportamento químico de complexos como  $[\text{Cu}_2(\text{Indo})_4(\text{DMF})_2]$  ou Cu-Indo, sendo IndoH = indometacina, e  $[\text{Cu}(\text{Hmelox})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$  ou Cu-Hmelox, sendo H<sub>2</sub>melox = meloxicam (Fig. 1). Temos também investigado<sup>2</sup> a interação dos metalofármacos com o hidróxido duplo lamelar (HDL) Hidrotalcita (HT),  $[\text{Mg}_3\text{Al}(\text{OH})_8](\text{CO}_3)_{0,5}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ , que é biocompatível. A HT é usada como medicamento antiácido estomacal e é um material promissor para carregar espécies biologicamente ativas, visando ao armazenamento, ao transporte, à liberação controlada e à proteção das moléculas no meio biológico. No presente trabalho, as estabilidades dos metalofármacos Cu-Indo e Cu-Hmelox e também de seus produtos de imobilização na Hidrotalcita, Cu-Indo/HT e Cu-Hmelox/HT, foram investigadas em condições que simulam a temperatura e o pH fisiológicos do estômago.

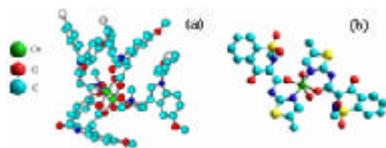


Figura 1. Estruturas do Cu-Indo (a) e do Cu-Hmelox (b). Os átomos de H foram omitidos.

## Resultados e Discussão

Os materiais híbridos Cu-Indo/HT e Cu-Hmelox/HT, obtidos a partir dos complexos metálicos e da HT, contêm, respectivamente, 43% e 27% em massa de complexo. Para verificar o comportamento no pH gástrico, foram preparadas suspensões tanto dos metalofármacos quanto dos correspondentes materiais híbridos em soluções aquosas de HCl, pH = 1,5, à temperatura aproximadamente constante

(37°C). Após 30 min, as misturas foram filtradas e os sólidos analisados. Observou-se uma mudança de incolor para azul, indicando a liberação de íons cobre para as fases líquidas em que os complexos livres foram suspensos. Nos espectros eletrônicos dos sobrenadantes foram observadas uma banda por volta de 800 nm, que é característica da transição *d-d* dos íons Cu(II), e bandas na região do UV que são típicas dos ligantes orgânicos. Os sólidos 1 e 2 isolados nos experimentos em que, respectivamente o Cu-Indo e o Cu-Hmelox, foram submetidos ao meio ácido apresentaram bandas vibracionais FTIR características dos fármacos orgânicos não-coordenados: para o sólido 1, banda em 1735  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu(\text{C}=\text{O})$  do ácido indometacina) e, para o sólido 2, bandas em 3289 e 1619  $\text{cm}^{-1}$  (respectivamente,  $\nu(\text{N}-\text{H})$  e  $\nu(\text{C}=\text{O})$  do grupo amida do meloxicam). Esses dados indicam que, no intervalo de tempo investigado, os metalofármacos sofrem dissociação no pH gástrico simulado, com precipitação dos correspondentes ácidos orgânicos. Os materiais híbridos, em contraste, não apresentaram esse tipo de comportamento, no intervalo de tempo analisado. Quando imobilizados na HT, os complexos ficam mais estáveis à dissociação em meio ácido. Os espectros vibracionais FTIR dos sólidos isolados a partir dos materiais híbridos apresentam, além das bandas da HT, bandas típicas dos ligantes coordenados: para o Cu-Indo: 1618  $\text{cm}^{-1}$   $\nu_a(\text{COO})$  e 1477  $\text{cm}^{-1}$   $\nu_s(\text{COO})$ , e para o Cu-Hmelox: 1590  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu(\text{C}=\text{O})$ ), 1477  $\text{cm}^{-1}$  (estiramento do anel tiazol), 1340 e 1170  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_s$  e  $\nu_a \text{SO}_2$ ), 625  $\text{cm}^{-1}$  (deformação do anel no plano). O sólido isolado a partir do Cu-Indo/HT em meio ácido exibe sinal de EPR em 4800 G, atribuído à estrutura dimérica do complexo Cu-Indo.

## Conclusões

A imobilização dos metalofármacos Cu-Indo e Cu-Hmelox na Hidrotalcita aumenta a estabilidade dos complexos nas condições de pH do estômago. A HT atua como sistema de liberação controlada mediado pelo pH uma vez que em condições ácidas pode ser dissolvida liberando as espécies com suas estruturas preservadas.

## Agradecimentos

Sociedade Brasileira de Química (SBQ)

FAPESP, CNPq, IM<sup>2</sup>C.

Dra. V.R.L. Constantino, pelo auxílio com a HT, e  
A.M.C. Ferreira, pelas medidas de EPR.

---

<sup>1</sup> Andrade A, Namora SF., Woisky RG., Wiezel G, Najjar R, Sertié J.A.A., de Oliveira Silva D. *J. Inorg. Biochem.*, **2000**, *81*,23.

<sup>2</sup> Gordijo C.R., Barbosa C.A.S., Ferreira AM.C., Constantino V.R.L., de Oliveira Silva D. *J. Pharm. Sci.*, **2005**, *94*, 1135.