

ESTUDOS FOTOFÍSICOS DA INCLUSÃO DE FÁRMACO ANTIMALÁRICO EM SISTEMAS NANOESTRUTURADOS

Mariana Roberto Gama¹ (IC)*, Maria Perpétua Freire de Moraes Del Lama¹ (TC) e Rose Mary Zumstein Georgetto Naal¹ (PQ). *marianaroberto@gmail.com*

1-Departamento de Física e Química - Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto - USP

Palavras Chave: malária, *b*-ciclodextrina, fluorescência, cloroquina, micelas, complexos de inclusão.

Introdução

A cloroquina (CQ), um difundido agente terapêutico utilizado no tratamento da malária, pode apresentar três diferentes estados de protonação de acordo com o pH do meio, o que pode influenciar suas propriedades fotofísicas e a interação com sistemas nanoestruturados (micelas, ciclodextrinas, etc.). Esse fármaco, devido à sua fotossensibilidade, causa sérios efeitos colaterais nos pacientes que necessitam de sua administração. Portanto, o objetivo deste trabalho, conduzido em micelas e ciclodextrinas (CDs), é avaliar o comportamento de inclusão da cloroquina nestas estruturas, através de técnicas fotofísicas como emissão de fluorescência, rendimento quântico e anisotropia de fluorescência. Este estudo tem potencial aplicação em tecnologia farmacêutica uma vez que pode reduzir os problemas de fotossensibilização causados pela cloroquina.

Resultados e Discussão

O aumento da emissão de fluorescência, em função da concentração de *b*-CD, é importante na determinação da constante de ligação (K_b) do fármaco na cavidade da *b*-CD. O K_b para *b*-CD:CQ foi determinado em pH 13,0, o qual garante a forma neutra do fármaco. Os métodos utilizados, Benesi-Hildebrandt e Higuchi-Connors, forneceram valores de K_b iguais a 211 e 818 M⁻¹, respectivamente. Embora sejam diferentes, estes números sugerem uma incorporação satisfatória do fármaco na cavidade da *b*-CD, cuja constante é considerada razoável na faixa de 100 a 1000 M⁻¹.

Com relação à anisotropia de fluorescência, são esperados valores menores em meio homogêneo do que em *b*-CD/surfactante, sendo que a CQ pode incorporar em micelas ou *b*-CD. Em pH 5, os resultados indicam que não há boa associação da CQ (Tabela 01). Em pH 7,5 os resultados mostram uma provável associação do fármaco com *b*-CD/micelas de SDS, uma vez que o aumento da anisotropia, para este sistema, foi considerável. Em pH 13, foi observado um aumento dos valores de anisotropia nos diferentes sistemas estudados, os quais foram mais significativos na presença de *b*-CD/micelas.

Os valores de rendimento quântico (Tabela 01) mostram que, independente da heterogeneidade do

meio ou da natureza do surfactante, o rendimento quântico de fluorescência da CQ é maior em pH básico, no qual o fármaco está na forma neutra.

Meio	Anisotropia			Rendimento Quântico		
	5,0	7,5	13,0	5,0	7,5	13,0
Tampão	0,311	0,069	0,077	0,007	0,018	0,135
<i>b</i> -CD	0,275	0,062	0,101	0,008	0,009	0,027
<i>b</i> -CD / SDS ^a	0,244	0,074	0,099	0,009	0,010	0,088
<i>b</i> -CD / SDS ^b	0,300	0,138	0,192	0,011	0,005	0,109
<i>b</i> -CD / CTAB ^a	0,241	0,063	0,102	0,010	0,014	0,038
<i>b</i> -CD / CTAB ^b	0,190	0,065	0,165	0,008	0,015	0,044

Tabela 01. Rendimento quântico e anisotropia de fluorescência da cloroquina, 10 μ M, em tampão borato-citrato-fosfato, a 25°C.

^a [Surfactante] abaixo da CMC (SDS 2 mM e CTAB 0,6 mM).

^b [Surfactante] acima da CMC (SDS 20 mM e CTAB 10 mM).

A protonação da CQ altera as formas de ressonância do anel aromático, prejudicando suas propriedades fluorescentes levando a um baixo rendimento quântico de fluorescência. Além disso, a associação de moléculas fluorescentes com ambientes mais apolares, como micelas ou β -CD, leva a uma redução na probabilidade de desativação do estado excitado por decaimento não radiativo, contribuindo para o aumento da fluorescência.

Conclusões

Os valores de constantes de ligação, K_b , mostram considerável incorporação da cloroquina na *b*-CD. Os parâmetros fotofísicos sugerem que, em pH 7,5, a melhor associação da cloroquina ocorre no sistema *b*-CD/SDS, ([SDS] acima da CMC). Em pH 13, o fármaco é neutro e se associa, principalmente, nos sistema *b*-CD/SDS (acima da CMC).

Agradecimentos

FCFRP – USP, PIBIC/CNPq

¹ Iglesias, E., *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4383.

² Lakovics, J. R., *Principles of Fluorescence Spectroscopy*. **1984**.