

Losartanato de Clorexidina: uma proposta de sistema nanoparticulado de liberação controlada por dissociação iônica.

Ângelo M.L. Denadai (PQ)^{1*}, Izabela M. Pampolini D. (IC)², Luan A. Carneiro (IC)², Kelen J. R. da Costa (IC)³, Vivianne Cunha (IC)³, Maria E. Cortés (PQ)³, Rubén D. Sinisterra M. (PQ)².
angelomld@gmail.com

¹Centro Federal de Educação Tecnológica de Minas Gerais, Campus VII, Timóteo-MG.

²Laboratório de Encapsulamento Molecular e Biomateriais, Dep. De Química, UFMG.

³Departamento de Odontologia Restauradora, Faculdade de Odontologia, UFMG.

Palavras Chave: Clorexidina, losartan, nanopartículas, liberação controlada.

Introdução

Este trabalho descreve uma proposta de sistema de liberação controlada por dissociação iônica¹, obtido através da combinação da Clorexidina (Clx), antiséptico catiônico de uso oral, ativo contra bactérias gram positivas e negativas²; e o Losartan (Los), anti-hipertensivo aniônico, antagonista do receptor da Angiotensina II³. A combinação desses compostos resulta em nanopartículas que sofrem dissociação quando submetidas à diluição, sendo esperado igual comportamento quando em contato com fluidos corporais. Aqui são descritas as caracterizações que foram realizadas por RMN, FTIR, DSC, TG, ITC, potencial zeta, DLS, experimentos de dissolução e testes biológicos.

Resultados e Discussão

O losartanato de clorexidina (ClxLos₂) foi sintetizado pela mistura dos sais KLos e ClxAc₂, a partir do qual formou-se um precipitado que foi lavado por filtração e liofilizado. A integridade do composto foi inicialmente verificada por RMN de ¹H, onde observou-se pela integração dos sinais, a presença de Los e Clx numa proporção molar de 2:1. O ClxLos₂ tem uma estabilidade térmica intermediária entre seus precursores, exibindo uma temperatura de decomposição a 217 °C (o KLos e o ClxAc₂ se decompõem respectivamente a 300 e 160 °C). Interações específicas entre os íons foram identificadas por FTIR. Observou-se redução da banda C-O de álcool do losartan a $\nu \approx 1200 \text{ cm}^{-1}$ e alterações das bandas C-C do anel tetrazólico do Los a ≈ 1100 e 1130 cm^{-1} , sendo estas atribuídas à interação iônica com os grupos biguanidino da Clx. Titulação por DLS mostrou que o complexo ClxLos₂ se estabiliza na forma de nanopartículas de 300 a 600 nm, dependendo da [Los]. As características superficiais das nanopartículas foram avaliadas por titulação por potencial zeta. O experimento mostrou que a superfície das nanopartículas tem uma elevada afinidade pelos ânions Los⁻, que se adsorvem estabelecendo um potencial eletrostático negativo (-40 mV). Tal afinidade pode ser explicada pelas características anfífilas do Losartan.

33^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

Parâmetros de complexação/agregação foram avaliados por ITC. O processo global é favorecido por entalpia ($\Delta H^\circ = -24.09 \text{ kJ/mol}$) e por entropia ($T\Delta S^\circ = +6.19 \text{ kJ/mol}$), com uma elevada constante de equilíbrio ($K_{\text{eq}} = 2.02 \times 10^5$). O caráter exotérmico foi atribuído à interação eletrostática do anel tetrazólico e a hidroxila do Los com os grupos biguanidino da Clx e por cooperativas interações de Van der Waals entre as cadeias hidrocarbônicas do Los, que seriam responsáveis pela agregação. O termo entrópico foi atribuído à dessolvatação das moléculas durante o processo. Experimentos de solubilização, monitorados por condutividade, mostraram que o processo obedece uma lei cinética de 1^a ordem, com $k_{\text{obs}} = 0,0383 \text{ s}^{-1}$ e $t_{\text{eq}} \approx 80 \text{ min}$. Atividade antimicrobiológica foi avaliada contra *E. faecalis*, *S. viridians* e *S. aureus* através da medida do halo de inibição em ágar. Para os dois últimos microrganismos, a atividade foi um pouco abaixo do padrão amoxicilina, embora ainda dentro da faixa terapêutica. Porém, frente o *E. faecalis*, o diâmetro dos halos foi levemente maior do que o padrão, demonstrando a eficiência do dispositivo.

Conclusões

A reação do KLos com o ClxAc₂ leva à formação de um complexo orgânico (ClxLos₂) que se auto-organiza em nanopartículas estabilizadas em solução por excesso do ânion Los⁻. A complexação é direcionada por entalpia e entropia, sendo a interação eletrostática a principal contribuinte para o termo entálpico. O sistema sofre dissociação quando em contato com o ambiente aquoso, atingindo o equilíbrio após $\approx 80 \text{ min}$. A atividade microbológica do dispositivo é similar à do padrão amoxicilina, embora se espere um perfil de liberação lenta no meio biológico.

Agradecimentos

FAPEMIG, CEFET-MG, UFMG, CNPq

¹Protocolo de depósito INPI: 014090002554. Data de depósito: 19/05/2009. Denadai, A.M.L. et. al.

²Denadai, A.M.L. et. al. Carbohydrate Research. 342, 2286-2296, 2007.

³M., McIntyre; et. al. Pharmacol. Ther. 74, 181-194, 1997.