

Estudos fotofísicos da cloroquina em micelas mistas de SDS/Ultral-L230

Renata Zambelli Rodrigues (IC)^{1*}, Marcela de Souza Santos (PG)¹, Maria Perpétua Freire de Moraes Del Lama(TC)¹, Rose Mary Zumstein Georgetto Naal (PQ)^{1,2}
renatazrodrigues@yahoo.com.br

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

² Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia de Bioanalítica

Palavras Chave: Cloroquina, micelas, fotofísica, antimalárico

Introdução

A cloroquina (CQ) é o fármaco de primeira linha no tratamento de malária, além de outras doenças, como lupus eritematoso, artrite e aids¹. A cloroquina é um fármaco prototrópico que, dependendo do pH do meio, pode existir nas formas neutra (CQ), monoprotônica (CQ⁺) ou diprotônica (CQ²⁺). Os antimaláricos, como a CQ, acumulam em áreas do corpo ricas em melanina, como a pele e os olhos, que são constantemente expostas à luz solar e com isso causam sérios efeitos colaterais fototóxicos, que não estão totalmente esclarecidos. A melanina é composta de polímeros ricos em grupos carboxílicos e portanto é uma superfície aniônica. Como a CQ é uma base fraca e, em pH fisiológico, se encontra na forma de cátions, há uma atração eletrostática entre CQ e melanina, formando provavelmente um complexo, que pode estar associado às reações de fotossensibilidade. Além disso, a eficiência do fármaco depende da interação com a membrana biológica cuja carga varia com o órgão e a localização no organismo. Estas observações justificam o interesse no estudo de micelas mistas formadas por SDS (aniônico) e Ultral L-230 (não-iônico) uma vez que esses sistemas mimetizam a membrana e possibilitam a variação da carga negativa em função da fração molar de SDS.

Neste trabalho são determinados os parâmetros de interação beta (β) e concentração micelar crítica (CMC) das micelas mistas além do pKa, constante de ligação (K_b) e rendimento quântico de fluorescência (Φ_f) da cloroquina em função do pH.

O objetivo deste trabalho é contribuir para a compreensão dos mecanismos responsáveis pelas reações de fotossensibilidade apresentadas pela cloroquina.

Resultados e Discussão

O parâmetro de interação β , para o sistema misto SDS/Ultral L-230 foi determinado pelo Método de Rubingh². Os valores de CMC em micelas mistas foram determinados utilizando o pireno como sonda fluorescente. Os valores do primeiro pKa da CQ em micelas de SDS/Ultral L-230 foram determinados através da simulação de curvas de absorvância do fármaco, em função do pH. Os valores de K_b foram

determinados através da simulação de curvas de intensidade de fluorescência do fármaco, em função da fração molar dos surfactantes; os λ_{exc} e λ_{em} foram iguais a 342 e 360 nm, respectivamente. Os valores de Φ_f foram determinados em micelas mistas, utilizando sulfato de quinino como padrão. Para todos os experimentos, a concentração final da mistura (SDS/Ultral L-230) foi 50mM, com a fração molar (α_{SDS}) de cada surfactante variando de de 0 a 1,0. Os experimentos foram realizados em pHs 5; 7,5; 9 e 13 usando tampão acetato e fosfato (50mM) exceto na determinação do pKa, que foi realizado em tampão borato/citrato/fosfato.

O parâmetro de interação β igual a -4,388, obtido para o sistema misto SDS/Ultral L-230, mostra que ocorre sinergismo entre os surfactantes e formação da micela mista. Os valores de CMC e K_b em todos os pHs aumentam com a fração molar de SDS (α_{SDS}) na micela.

O primeiro pKa da CQ, em meio homogêneo, é igual a 8,50 enquanto em micelas aniônicas de SDS, o valor aumenta para 9,84 indicando que ocorre associação da forma CQ²⁺. Para as micelas mistas há uma redução gradativa no valor do pKa conforme diminui α_{SDS} , indicando um aumento da associação da forma CQ⁺ com as micelas mistas. Em micelas de Ultral L-230, o pKa diminui, sugerindo que a forma CQ⁺ associa-se com a micela não-iônica a qual favorece a dissociação ácida. Observa-se um aumento dos valores de Φ_f , conforme aumenta α_{SDS} na mistura, para todos os pHs, exceto para o pH 13,0. Esses resultados indicam que a interação fármaco-micela depende substancialmente do pH e da densidade superficial de carga do agregado micelar.

Conclusões

Os resultados sugerem que o efeito eletrostático é o principal responsável pela incorporação da cloroquina e modulação das diferentes formas do fármaco em micelas mistas de SDS/Ultral L-230.

Agradecimentos

FCFRP-USP, CNPq, INCT-Bioanalítica

¹ Spikes, J.D. Journal of Photochemistry and Photobiology B-Biology, **42**, 1 (1998).

² Rubingh, D.N. Sol. Chem. Of Surfact.; Mittal, K.L., Ed. Plenum Press: N. York, **3**, 337, 1997.