

Encapsulamento da p-metoxifenil porfirina: Efeito da temperatura no processo de auto-agregação do fármaco em micelas poliméricas P123

Jader Leandro Aparicio¹ (PG), Sílvia Fávoro¹ (PQ), Noboru Hioka¹(PQ), Wilker Caetano^{1*} (PQ) e-mail: *wcaetano@uem.br

¹ Departamento de Química – Universidade Estadual de Maringá – PR

Palavras Chave: porfirinas, micelas poliméricas, agregação, temperatura

Introdução

As 5,10,15,20-tetra(metoxifenil)porfirinas são as precursoras sintéticas dos hidróxi-derivados utilizados na TFD¹, tais como o FOSCAN (m-THPC). A TFD é uma modalidade médica que se utiliza de luz e um composto fotossensibilizador (PS) para gerar espécies reativas, como ¹O₂, que necrosam as células alvos. A limitação da aplicação desta classe de compostos em TFD está na alta hidrofobicidade das moléculas, que é uma característica favorável auxiliando na incorporação dos PS à parte hidrofóbica das membranas biológicas, mas também é responsável pelo processo de auto-agregação das porfirinas em meio aquoso, alterando suas propriedades foto-físicas. Adicionalmente a TMPP é insolúvel em água necessitando a utilização de um sistema carreador adequado para seu biotransporte no organismo. Desse modo, formulados micelares são estudados para investigar a incorporação e as interações da 5,10,15,20-tetra(p-metoxifenil)porfirina (TMPP) (figura 1) em meio aquoso.

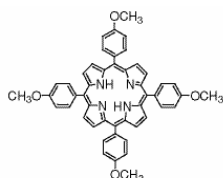


Figura 1 – Estrutura molecular da TMPP.

Resultados e Discussão

Foram realizados estudos espectroscópicos da solubilidade em meio homogêneo (diclorometano, acetona, etanol) calculando-se os coeficientes de absorvidade molar (ϵ) da banda solet e das quatro bandas Q nestes meios. Observou-se uma diminuição na solubilidade da TMPP conforme o aumento da polaridade do solvente, entretanto a lei de Lambert-Beer é seguida satisfatoriamente em regiões de [TMPP] abaixo de 5 μ M. A solubilidade da TMPP em meio micelar (P-123) foi avaliada, para isso soluções aquosas de P-123 de 8% a 0,5% (m/v) incorporadas com TMPP foram preparadas através do método de dispersão sólida. Os cálculos demonstraram que a solubilidade foi de 0,00901 (cerca de 1 droga para 111 moléculas de P123). Estudos de fluorescência e absorção eletrônica têm demonstrado um efeito peculiar de agregação em função da razão [TMPP]/[P123] e da temperatura do meio. Essas alterações se caracterizam pelo surgimento de duas bandas adicionais (UV-vis) em

389nm e 438nm com diminuição da banda solet em 421nm; o efeito é mais intenso com o abaixamento da temperatura e menor % de P123 (fig.2). Em estudos de UV-vis realizados com soluções de igual concentração de TMPP, o meio com menor número de micelas começou a apresentar sinais de agregação a uma temperatura de 15°C, enquanto que a maior apresentou estes sinais apenas a 10°C (figura 2).

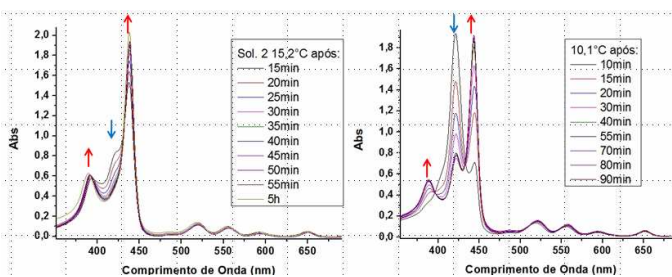


Figura 2. Espectro UV-Vis da solução de TMPP 10 μ M em P123 1% a 15°C e TMPP 10 μ M em P123 8% a 10°C.

A velocidade de formação dos diferentes agregados demonstrou-se independente da concentração de P123 (em torno de 0,094 min⁻¹). Retornando-se à 30°C a desagregação se mostrou reversível para o meio com maior concentração de P123 o que não ocorreu para o outro caso.

Conclusões

A TMPP foi encapsulada em micelas poliméricas de P123 via método de dispersão sólida mostrando uma clara dependência entre o grau de agregação e a concentração de P123 no meio aquoso, porém sem variação significativa na velocidade do processo. Uma vez iniciada a agregação esta se mostrou praticamente irreversível para os meios com menor número de micelas. Acredita-se que a influência da temperatura favorece a formação de agregados de TMPP de diferentes naturezas estando conectado intrinsecamente com alterações estruturais ocorridas nas micelas de P123 (desmicelização), bastante influenciados pela temperatura².

Agradecimentos

CNPq, Fundação Araucária (PR), Rede CAPES-Nanobiotech.

¹ Z. Katona, A. Grofcsik, P. Baranyai, I. Bitter, G. Grabner, M. Kubinyi and T. Vidóczy, *J. Mol. Struct.* **1998**, 450, 41.

² G. Wanka, H. Hoffmann, W. Ulbricht. *Macromolecules.* **1994**, 27, 4145–4159.