

Interação de derivados benzoporfirínicos com micelas de P-123.

André Luiz Tessaro* (PQ), Wilker Caetano (PQ), Noboru Hioka (PQ)

Departamento de Química, Universidade Estadual de Maringá. E-mail: andre_tessaro@hotmail.com

Palavras Chave: Benzoporfirina, constante de ligação, P-123, micela

Introdução

Sistemas micelares são modelos simplificados de membrana celular, de fácil obtenção, empregados nos estudos de incorporação de fármacos, especialmente dos fotossensibilizadores (FS) empregados em Terapia Fotodinâmica (TFD). A interação dos FS com as micelas pode ser quantificada e descrita por meio de constantes de ligação (K_b)¹. Assim, no presente trabalho, avaliou-se a ligação de derivados benzoporfirínicos (Fig. 1); isômeros do fármaco Visudyne[®], já empregado em TFD; com o surfactante polimérico P-123 utilizando-se espectroscopia de absorção UV-Vis.

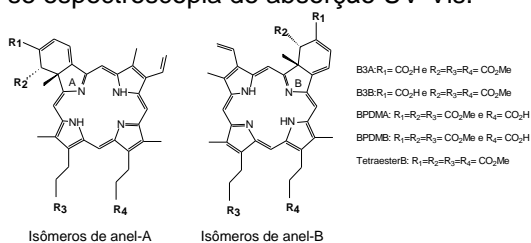


Figura 1. Derivados benzoporfirínicos.

Resultados e Discussão

Os experimentos de ligação foram feitos a partir da titulação dos FS ($2,2 \times 10^{-6}$ mol.L⁻¹) com alíquotas de P-123 ($3,45 \times 10^{-3}$ mol.L⁻¹). Duas regiões independentes de pH foram avaliadas 4,5 e 7,5. Em pH 7,5 apenas os FS monoácidos (BPDMA, BPDMB, B3A e B3B) foram avaliados, estando presentes na forma aniônica (FS⁻). Já em pH 4,5 todos os FS foram avaliados (forma neutra - FS⁰). A absorvância dos FS em água é muito baixa e, em casos mais extremos, uma banda adicional de auto-agregados pode estar presente. A adição de P-123 causa a elevação do pico de monômeros juntamente com a redução do pico de agregados. Utilizando-se o método de ajuste de curvas com a equação abaixo obtiveram-se os valores de K_b (Tab. 1).

$$A = A_f + \frac{(A_0 - A_f)}{(1/K_b ([P-123] - cmc)^N) + 1}$$

onde A: a absorvância, A_f : a absorvância do FS ligado ao P-123, A_0 : a absorvância na ausência de P-123, [P-123]: a concentração de P-123, N: o número de moléculas de surfactantes por molécula de FS e cmc: a concentração micelar crítica.

Tabela 1. K_b para os FS em P-123. T = 30,0 °C.

FS	K_b (10^3)	
	pH 7,5	pH 4,5
B3A	44,8 ± 0,9	49,4 ± 1,1
B3B	76,6 ± 1,5	-
BPDMA	38,7 ± 1,9	54,8 ± 1,6
BPDMB	79,9 ± 0,9	-

Os valores de K_b da ordem de 10^4 demonstram a forte interação de todos os FS com as micelas de P-

123. A forma aniônica, em pH 7,5, apresenta K_b menor que a forma neutra (pH 4,5) devido a maior hidrofobicidade da última. Em pH 7,5, os FS de anel B apresentaram K_b maiores que os de anel A apontando para a maior hidrofobicidade dos primeiros. Ainda, não se observam diferenças significativas nos K_b entre os FS monoácidos de mesma regioisomeria (entre B3B e BPDMA - pH 7,5 e também entre B3A e BPDMA - pH 7,5 e 4,5), sugerindo que a posição do grupo periférico carboxílico não modifica o perfil de interação destes FS com as micelas de P-123. Para o B3B e BPDMA (pH 4,5) e o TetraesterB observaram-se perfis de ligação mais complexos devido a forte auto-agregação dos FS aliado a sobreposição de equilíbrio (auto-agregação e ligação). Nesses casos, realizaram-se estudos qualitativos no tempo zero e no equilíbrio ($t = 4$ h), como exemplificado abaixo para o TetraesterB.

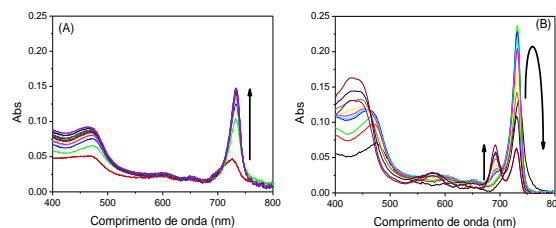


Figura 2. Espectros do TetraesterB na titulação com P-123. (A) $t = 0$ e (B) $t = 4$ h. pH 4,5 e 30,0 °C.

Pelas medidas realizadas no tempo zero (Fig. 2A) observa-se elevação da absorvância dos agregados (região de 730 nm) à medida que se adiciona P-123, resultado oposto ao esperado. Tal efeito deve estar associado a uma aparente partição. No caso de $t = 4$ h (Fig. 2B), observam-se regiões distintas: (i) de 0 a 1×10^{-4} mol.L⁻¹ de P-123 a absorvância dos agregados aumenta, indicando partição para a interface micelar; enquanto que (ii) acima de 1×10^{-4} mol.L⁻¹ esta banda diminui com simultâneo aumento da banda de monômeros. Nesta etapa observa-se lenta desagregação que deve ocorrer na região mais interna da micela, sendo cineticamente favorecida em concentrações maiores de surfactante.

Conclusões

Os derivados de anel B apresentaram os maiores valores de K_b . A posição do grupo carboxílico não afetou os valores de K_b para uma mesma classe de regioisômeros. Os estudos mostraram a presença de equilíbrios complexos com a formação de agregados do FS na interação com a micela polimérica.

Agradecimentos

Rede Capes/Nanobiotech, CNPq, Fundação Araucária

¹ Caetano, W.; Tabak, M. *Spectrochim. Acta Part A*, 1999, 55, 2513.