

Microesferas de Quitosana/Glutaraldeído contendo um Metalofármaco de Cu(II)-Naproxeno: Isotermas de Adsorção e Caracterização

Douglas De Jesus Martins[†] (PG), Andrea Cristina Pio Santos (PG), Iguatinã De Melo Costa (PG), Rachel G. Szsudlowski (IC), Denise De Oliveira Silva[‡] (PQ)

Universidade de São Paulo – Instituto de Química - Av. Prof. Lineu Prestes, 748 – São Paulo (SP) – CEP 05508-000
[†]ddjm@iq.usp.br, [‡]deosilva@iq.usp.br.

Palavras-Chave: cobre(II), naproxeno, quitosana, metalofármaco, coacervação, adsorção.

Introdução

Os fármacos anti-inflamatórios não-esteróides (FAINEs) são eficazes e amplamente prescritos para tratamentos de dor e inflamação. No entanto, o seu uso prolongado e abusivo pode gerar graves danos ao trato gastrointestinal causando desde dores estomacais a severas úlceras e hemorragias. Estes efeitos colaterais podem ser reduzidos através da coordenação a íons metálicos [1]. A quitosana (QT) apresenta propriedades favoráveis de biocompatibilidade (atóxica, biodegradável e de origem natural) e bioatividade que a tornam muito interessante para aplicações em sistemas de liberação. Microesferas de QT (mQT) podem ser empregadas na área de biomateriais, em processos biotecnológicos e como adsorventes [2]. Em alguns estudos anteriores do grupo pôde-se constatar ser vantajosa, do ponto de vista farmacológico, a imobilização de um complexo de Cu(II)-Ibuprofeno em hidrotalcita (hidróxido duplo lamelar de Mg-Al) [3]. No presente trabalho, são apresentados os resultados dos estudos preliminares da interação entre o metalofármaco de cobre (II) e naproxeno ($[Cu_2(Npx)_4(DMSO)_2]$ ou CuNpx) em mQT obtidas pela técnica simples e não-dispendiosa de coacervação. Isotermas de adsorção foram construídas para o complexo CuNpx em mQT para três diferentes graus de reticulação com o crosslinker glutaraldeído (GA).

Resultados e Discussão

As mQT foram preparadas pela técnica de coacervação e em seguida reticuladas com o crosslinker GA. A QT foi dissolvida em ácido acético 3% (m/v) e na sequência gotejada com o auxílio de uma bomba peristáltica sobre uma solução de NaOH 2,0 mol L⁻¹. Depois de permanecerem na solução de NaOH por 24 h, as mQT foram lavadas com água deionizada até pH neutro e, em seguida, mantidas por 4 dias em solução de GA. O procedimento foi realizado separadamente de modo a se obter mQT/GA com três graus de reticulação (0,1%; 0,5% e 1,0%) À soluções de concentrações variadas de CuNpx em DMF/etanol (1:9 v/v), acrescentou-se microesferas úmidas, as quais permaneceram em contato com as soluções do complexo CuNpx por 10 dias. Os materiais obtidos (mQT/GA/CuNpx) foram lavados rapidamente com

etanol e secados em estufa a 40 °C por 18 h. As quantidades de cobre nos materiais mQT/GA/CuNpx foram determinadas por ICP-AES e utilizadas para construir isotermas de adsorção. As curvas apresentaram perfis semelhantes para os três tipos de materiais com diferentes graus de reticulação. Análises por HPLC de algumas das soluções sobrenadantes dos ensaios de adsorção revelaram que a presença de Npx em solução é $\leq 10\%$ em relação ao Npx complexado para concentrações iniciais de CuNpx maiores do que $\sim 5,0 \text{ gL}^{-1}$. Os difratogramas dos materiais mQT/GA/CuNpx apresentaram perfis diferentes comparados ao das mQT/GA, indicando formação de novos materiais. A análise morfológica por microscopia eletrônica de varredura (MEV) mostrou que o material mQT/GA/CuNpx apresenta alta porosidade e diâmetro aproximado de 1.500 μm .

Conclusões

Os estudos mostram que ocorre interação entre o complexo de Cu(II)-Npx e a quitosana reticulada (mQT/GA). As isotermas de adsorção permitiram determinar a condição de saturação, ou seja, a concentração inicial de complexo necessária para que ocorra adsorção máxima de cobre. Análises por HPLC indicam que não ocorre lixíviação significativa do fármaco ligante durante o processo de adsorção. Os resultados permitem concluir que tanto o cobre quanto o Npx estão encapsulados nas mQT/GA, formando um novo material híbrido bioinorgânico que tem potencial como sistema de liberação controlada. Em estudos futuros pretende-se investigar se a estrutura do metalofármaco é inteiramente mantida neste material.

Agradecimentos

FAPESP, CNPq. Aos Profs. Drs. Reinaldo Camino Bazito e Renato S. Freire pelo empréstimo da bomba peristáltica.

¹ Andrade, A.; Namora, S. F.; Woisky, R. G.; Wiesel, G.; Najjar, R.; Sertie, J. A. A. e De Oliveira Silva, D. *J. Inorg. Biochem.* **2000**, *81*, 23.

² Agnihotri, S. A.; Mallikarjuna, N. N. e Aminabhavi, T. M. *J. Control. Rel.* **2004**, *100*, 5.

³ Gordijo C. R.; Barbosa C.A.S.; Ferreira A. M. C.; Constantino V. R. L. e De Oliveira Silva, D. *J. Pharm. Sci.* **2005**, *94*, 1135.