

Intercalação do farmoquímico pilocarpina em argilas de uso farmacêutico

Vanessa Y. Sakai^{1*} (IC), Ana L. Shiguihara¹ (PQ), Vanessa R. R. Cunha¹ (PG), Leiz V. Miura² (PG), Adelaide Guimarães² (IC), José R. S. A. Leite² (PQ), Vera R. L. Constantino¹ (PQ).

¹ Departamento de Química Fundamental, Universidade de São Paulo, SP, Brasil.

² Núcleo de Pesquisa em Biodiversidade e Biotecnologia, Campus Parnaíba, Universidade Federal do Piauí, PI, Brasil.

*vanessa.yumi.sakai@gmail.com

Palavras Chave: argilas, pilocarpina, intercalação.

Introdução

Várias substâncias de interesse farmacêutico podem ser extraídas das folhas do Jaborandi (*Pilocarpus microphyllus*). Dentre elas, destaca-se a pilocarpina, um alcalóide imidazólico empregado no tratamento da xerostomia. No entanto, a administração dessa substância por via oral pode provocar alguns efeitos secundários como suores, tremores e náuseas¹. Além disso, ela é contraindicada em pacientes com úlcera péptica e espasmos gastrointestinais². Estratégias para suplantiar essas dificuldades incluem a imobilização de espécies bioativas em estruturas que possam propiciar a sua liberação de forma sustentada no organismo humano e, ainda, que possuam uma atividade intrínseca já comprovada no tratamento de distúrbios gastrointestinais. Nessa direção, efetuou-se a imobilização da pilocarpina em argilas de grau farmacêutico. Argilas como a montmorilonita e a saponita são usadas como excipiente ou princípio ativo em produtos farmacêuticos para aplicação tópica ou oral. Recentemente, tem-se avaliado também o uso de argilas de grau farmacêutico como cápsulas para a liberação sustentada de fármacos.

Resultados e Discussão

A pilocarpina foi extraída de folhas do Jaborandi, purificada por métodos cromatográficos e isolada na forma do cloridrato de composição $C_{11}H_{16}N_2O_2 \cdot HCl$. A forma protonada da pilocarpina ($pK_a = 7,21$) foi intercalada por troca iônica em duas argilas esmeclitas comerciais de grau farmacêutico. A estabilidade da pilocarpina em solução aquosa depende do pH do meio; logo, o pH foi monitorado para evitar transformações indesejáveis envolvendo a substância orgânica. Segundo dados de análise química, as amostras isoladas possuem 7,4 e 5,9 % de carbono, resultando em aproximadamente 12 e 9 % (m/m) de pilocarpina nas argilas. Os difratogramas de raios X mostram que o espaçamento basal das duas argilas após a reação com a pilocarpina é ca. 1,46 nm, indicando que a altura da galeria preenchida pelo alcalóide é de 0,5 nm. Nos espectros vibracionais no infravermelho são observadas as principais bandas de absorção da pilocarpina: 3080-2970 cm^{-1} (ν CH₂), 1767 cm^{-1}

(ν CN), 1623 cm^{-1} (sc CH₂) e 1464 cm^{-1} (δ N-H)³. As duas últimas bandas estão deslocadas ca. 10 cm^{-1} para região de maior energia em relação à pilocarpina não intercalada. A região de 1030-1020 cm^{-1} é dominada pela banda larga referente ao estiramento da ligação Si-O da argila. Nos espectros Raman, a banda da pilocarpina em 1081 cm^{-1} , atribuída à deformação de toda a estrutura, é deslocada para 1092 cm^{-1} após a intercalação entre as lamelas das argilas. Os dados de calorimetria exploratória diferencial (DSC) e análise termogravimétrica acoplada à espectrometria de massa (TGA-MS) apontam que o cloridrato de pilocarpina funde em 205 °C e se decompõe acima dessa temperatura, em atmosfera de ar sintético, liberando CO₂ (m/z= 44) e H₂O (m/z= 18) até 600 °C. Quando intercalada nas argilas de grau farmacêutico, a estabilidade térmica da pilocarpina aumenta cerca de 15 °C e o perfil de decomposição é alterado (a liberação de CO₂ se estende até aproximadamente 750 °C). As imagens de microscopia eletrônica de varredura registradas para os materiais revelam a presença de partículas na forma de placas formando agregados de tamanhos variados em escala micrométrica.

Conclusões

A pilocarpina foi imobilizada em matriz lamelar biocompatível com preservação da sua estrutura. Os dados de espectroscopia vibracional mostram deslocamentos significativos de algumas bandas para região de maior energia em virtude da interação com a argila. O perfil de decomposição térmica da pilocarpina é alterado após intercalação. A próxima etapa do estudo envolve a avaliação da atividade da pilocarpina imobilizada na argila frente ao tratamento da xerostomia.

Agradecimentos

Fapesp, CNPq, Rede Nanobiomed (Capes), Vegeflora Extrações do Nordeste LTDA.

¹ Baptista Neto, C.; Sugaya, N.N., *Rev. Biociên.* **2004**, *10*, 147.

² Coimbra, F., *Rev. Port. Estomatol. Med. Dentária Cirurgia Maxilofacial*, **2009**, *50*, 159.

³ Bento, R.R.F.; Freire, P.T.C.; Teixeira, A.M.R.; Silva, J.H.; Lima Jr, J.A.; de Oliveira, M.C.F.; Andrade-Neto, M.; Romero, N.R.; Pontes, F.M., *Braz. J. Phys.*, **2009**, *39*, 62.