

## MATRIZES POLIMÉRICAS COMO SUPORTES DE FÁRMACOS

Flavia Martellini (PG), Sílvia O. Rogero (PQ), Olga Z. Higa (PQ)

• Supervisão de Radiobiologia - Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares - IPEN/CNEN, São Paulo, Brasil

palavras-chave: catálise enzimática, copoli(DMAA-co-AOA), acetaminofeno

Atualmente a indústria farmacêutica tem grande interesse no desenvolvimento de suportes macromoleculares para uso nos sistemas de liberação de fármacos. Para termos o aproveitamento ideal de um fármaco, este deve ser liberado em um sítio ativo específico com uma velocidade tal que proporcione uma concentração terapêutica ótima. Estas são as duas idéias fundamentais que regem a ciência dos sistemas de liberação controlada de fármacos e que devem ser consideradas na síntese das matrizes poliméricas para este uso [1]. A estrutura química dos grupos laterais ao longo da cadeia principal da macromolécula pode controlar uma hidrólise gerando compostos hidrossolúveis. Portanto, a presença de ligações ésteres em sistemas macromoleculares pode determinar um controle do mecanismo de biodegradação, de solubilidade ou de liberação de um fármaco [1]. No processo biológico ocorre hidrólise de ésteres catalisada por enzimas gerando seus respectivos álcoois. O mecanismo hidrolítico do grupamento éster catalisado por enzimas proteolíticas, no caso a tripsina, segue o mecanismo geral de ação das mesmas. Neste trabalho apresentamos a matriz copolimérica copoli(dimetilacrilamida-co-acríloila oxiacetânida), copoli(DMAA-co-AOA), sintetizada em nosso laboratório atuando como suporte do acetaminofeno, um analgésico, e sua hidrólise por catálise enzimática. O monômero AOA, acríloila de oxiacetânida, foi sintetizado em nosso laboratório a partir do monômero cloreto de acríloila (Aldrich Chemical Co.) em reação com o acetaminofeno (Sigma Chemical Co.) em meio básico. Os copolímeros foram preparados via radiação gama, onde partimos de 5 diferentes misturas para obter 5 copolímeros diversos caracterizados por RMN de  $^1\text{H}$  (Tab 1). As frações molares dos monômeros nos copolímeros foram calculadas através das razões das integrais dos picos dos prótons aromáticos (AOA) e dos picos dos prótons metílicos da DMAA. Pelo método de Fineman e Ross [2] obtivemos os valores das razões de reatividade dos monômeros AOA e DMAA que são  $0,31 \pm 0,02$  e  $0,07 \pm 0,12$  respectivamente. O diagrama de composição de Wall para estes monômeros (Fig 1) e os valores de  $r_{AOA}$  e  $r_{DMAA}$  revelam uma tendência à configuração alternada dos copolímeros. A liberação do acetaminofeno da matriz polimérica foi realizada em meio enzimático (tripsina) em tampão fosfato pH 7,0. As matrizes foram devidamente preparadas e colocadas em contato com a solução enzimática à 37°C durante alguns dias onde a medida do acetaminofeno liberado foi obtida por espectrofotometria de UV à 250 nm. A Fig.2 mostra o aumento da velocidade da liberação do acetaminofeno em função do tempo até um patamar com um valor máximo de 9 mg/g de copolímero.

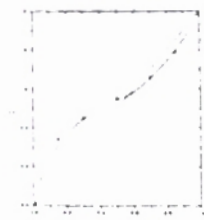


Figura 1 Diagrama da composição do sistema de copolímeros DMAA-AOA. A linha contínua corresponde ao diagrama teórico obtido pelas razões de reatividade  $r_{DMAA}$  e  $r_{AOA}$ .

Tabela 1 Valores das frações molares (F) e (f) dos monômeros na alimentação e nos copolímeros, respectivamente, calculados a partir das relações de integração dos picos dos espectros de RMN  $^1\text{H}$

Numero da amostra	$F_{DMAA}$	$f_{DMAA}$	$F_{AOA}$	$f_{AOA}$
1	0,85	0,73	0,15	0,27
2	0,70	0,66	0,30	0,34
3	0,50	0,53	0,50	0,47
4	0,30	0,42	0,70	0,58
5	0,15	0,43	0,85	0,57

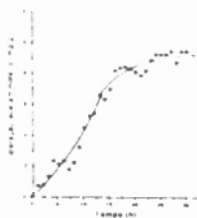


Figura 2. Hidrólise do acetaminofeno a partir do copoli(DMAA-co-AOA) catalisada pela tripsina em pH 7,0

As quantidades de acetaminofeno liberado inferiores às esperadas podem-se atribuir a pouca expansão da matriz no meio. O comportamento cinético de grupos funcionais ligados a suportes poliméricos insolúveis depende da facilidade com que o sistema "matriz-grupo funcional ativo" expande-se no meio reacional, de maneira que se obtenha um estado gelificado, permitindo a difusão das espécies reativas até onde se encontram os grupos funcionais, bem como a parte clivada deve poder difundir-se no meio com relativa facilidade [3]. Pode-se considerar possível que o ataque enzimático tenha sido efetivo nos grupos funcionais mais periféricos ou acessíveis fisicamente às enzimas.

Bibliografia: [1].San Roman J, Gallardo, A., Levenfeld B. *Polymers Drug Delivery Systems Adv Mater*, 7(2) 203-8, 1995. [2].Fineman, M., Ross, S.D. *Letters to the Editors Journal of Polymer Science*, V(2) 259-65, 1949. [3].Fu T.Y., Morawetz, H. *Enzymatic attack on side chains of synthetic polymers*. *J Biol Chem* 251(7) 2083-6, 1976.