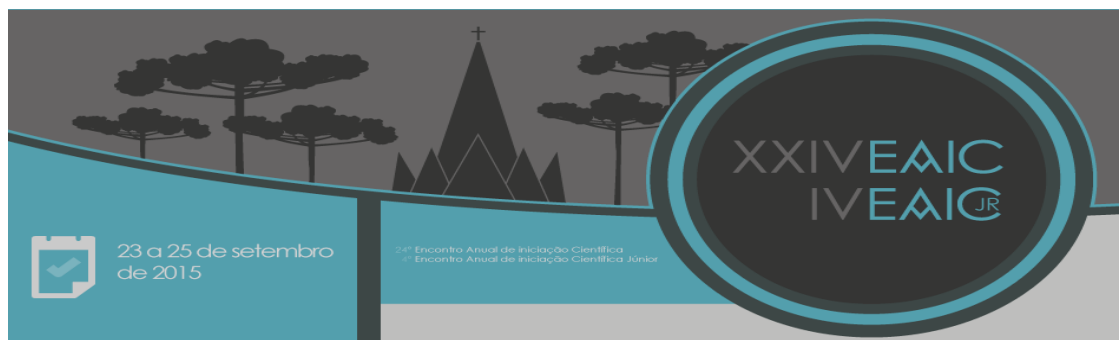




ESTUDOS ELETROQUÍMICOS DAS PROPRIEDADES DE MICELAS POLIMÉRICAS: SISTEMAS MONOMICELARES E MICELA MISTA DE P-123 E F-127, USANDO COMO SONDA ELETROQUÍMICA O AZUL DE ORTO TOLUIDINA.

Eduardo Henrique Zampieri (PIBIC/CNPq/UEM), Wilker Caetano (Orientador), Fernando R. Carvalho (Co-autor), Noboru Hioka (Co-orientador), e-mail:wcaetano@uem.br.

Universidade Estadual de Maringá (UEM)

Centro de Ciências Exatas e da Terra/Maringá, PR.

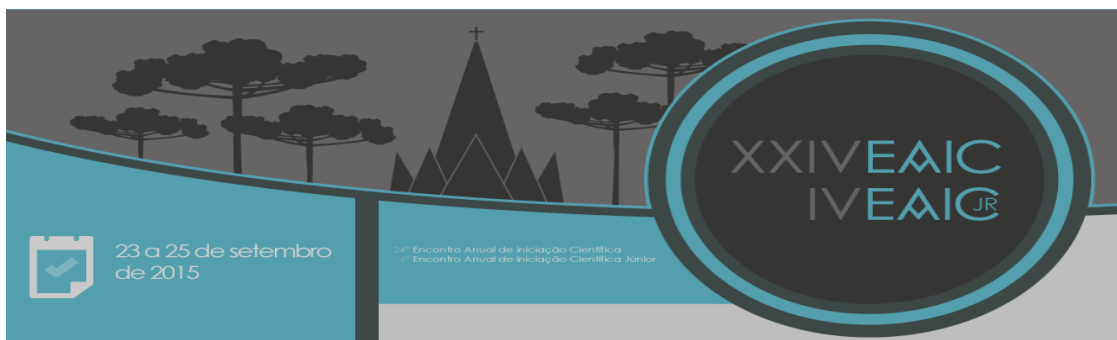
Palavras-chave: eletroquímica, azul de orto toluidina, micelas poliméricas.

Resumo

Estudos eletroquímicos de sistemas micelares formados por copolímeros em bloco de P-123 e F-127 (monomicelas ou micelas mistas) foram realizados empregando como sonda eletroquímica o Azul de Orto Toluidina (AOT), um fármaco em potencial para a Terapia Fotodinâmica (TFD). O processo redox do AOT é relativamente estável e reversível tanto em meio aquoso quanto em meio micelar. A redução do coeficiente de difusão na presença de micela confirma o encapsulamento do AOT. Os sistemas com F-127 e com maior porcentagem deste último, nos casos de micelas mistas, se mostraram mais difusos no meio aquoso do que o sistema com P-123. Os valores de coeficiente de transferência eletrônica (∞) são menores para o AOT encapsulado. A constante de ligação (K_b) foi estimada para as monomicelas de P-123 ($5,53 \text{ L mol}^{-1}$) e F-127 ($10,90 \times 10^3 \text{ L mol}^{-1}$) via voltametria de pulso diferencial (VDP).

Introdução

O azul de orto toluidina (AOT) é um composto heterocíclico da classe dos fenotiazínicos e apresentam características interessantes para várias aplicações, principalmente na área de nanomedicina, além de sua baixa toxicidade. Assim, faz-se necessário a compreensão, a nível molecular, da interação fármaco/surfactante durante seu transporte na nanopartícula coloidal (ČUDINA, et al. 2008). Os poloxâmeros são copolímeros de bloco amplamente utilizados como sistemas transportadores de fármacos, estes possuem características únicas como a considerável biocompatibilidade bem como uma melhor entrega do fármaco em sítios específicos (MIYATA, et al. 2011). Na classe dos copolímeros se destacam o F-127 e P-123, que são



surfactantes triblocos, onde há duas extremidades hidrofílicas constituídas de polióxido de etileno (PEO) e um centro hidrofóbico, constituído de polióxido de propileno (PPO) em diferentes proporções (KEDAR, et al. 2010).

Materiais e métodos

O azul de orto toluidina e os poloxâmeros foram obtidos comercialmente com elevados graus de pureza. As soluções foram padronizadas utilizando um espectrofotômetro UV-Vis. Foi utilizada a voltametria cíclica (VC) e de pulso diferencial (VDP) como técnica de caracterização eletroquímica. A célula eletroquímica é constituída de um eletrodo de trabalho de carbono vítreo, um eletrodo de referência de calomelano e um contra eletrodo de platina, utilizando o cloreto de potássio (KCl) como eletrólito suporte. A aquisição dos voltamogramas foi realizada em 30,0 °C e depois de borbulhar N₂ por 15 minutos.

Resultados e Discussão

Tendo conhecimento da região eletroativa do azul de orto toluidina (AOT) realizou-se os estudos iniciais em meio aquoso, para posterior caracterização em meio micelar.

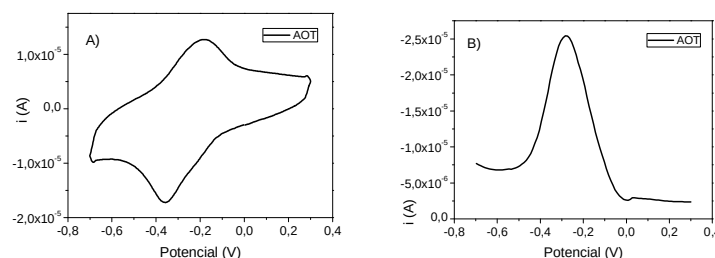


Figura 1 – Eletroquímica do AOT ($1\text{E}^{-4} \text{ mol L}^{-1}$), em meio aquoso, KCl ($0,1 \text{ mol L}^{-1}$) e $v = 50 \text{ mV s}^{-1}$ a 30°C . A) Voltametria cíclica. B) Voltametria de pulso diferencial.

Verifica-se que o AOT têm picos bem definidos o que justifica o emprego do mesmo como sonda eletroquímica no estudo proposto. A reversibilidade eletroquímica foi avaliada variando a velocidade de varredura e plotando um gráfico de i_p versus $v^{1/2}$, Figura 2. Observa-se que os picos dos voltamogramas são praticamente simétricos, de forma que a razão i_{pa}/i_{pc} é bem próximo da unidade em todas as velocidades. Na Figura 2A observa-se boa linearidade da reta, indicando que o processo redox é reversível e controlado por difusão na faixa de velocidade de varredura estudada.

A reversibilidade eletroquímica do AOT nos formulados manteve-se aos obtidos em água pura, o que indica que as micelas não interferem neste parâmetro.

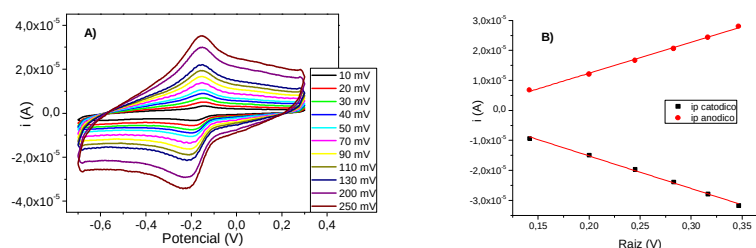
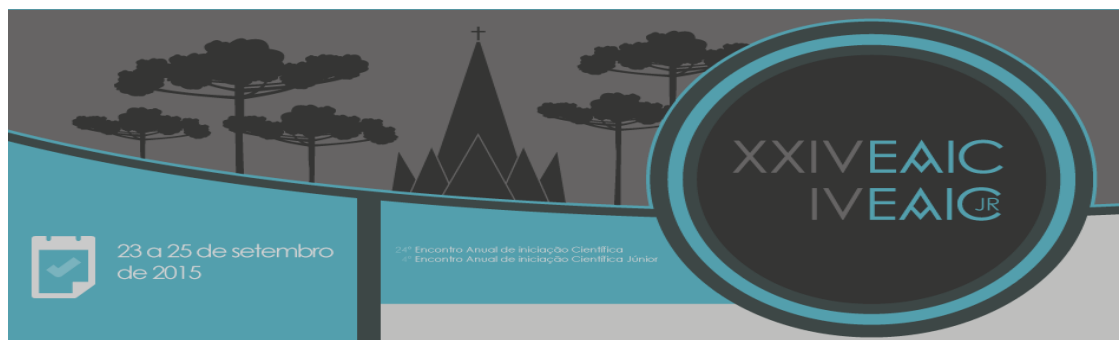


Figura 2 – A) Voltamograma cíclico do AOT ($1,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$) em água e formulado, velocidade de varredura de 50 mV s^{-1} , a $30,0^\circ \text{C}$. B) gráfico de i_p versus $v^{1/2}$.

Comparando os voltamogramas do AOT em água e formulados o encapsulamento é evidenciado devido à redução na corrente e deslocamento do potencial dos picos redox, Figura 3A. O encapsulamento do composto promove uma diminuição na difusão da espécie eletroativa, concomitantemente verifica-se um deslocamento dos potenciais de picos para uma região de mais fácil oxirredução do AOT, devido a mudança no ambiente químico, portanto no formulado o composto sofre esse processo com mais facilidade que em meio aquoso, ou seja, com menor energia de Gibbs (ΔG). Verificou-se a estabilidade por VC realizando a varredura de 30 ciclos consecutivos.

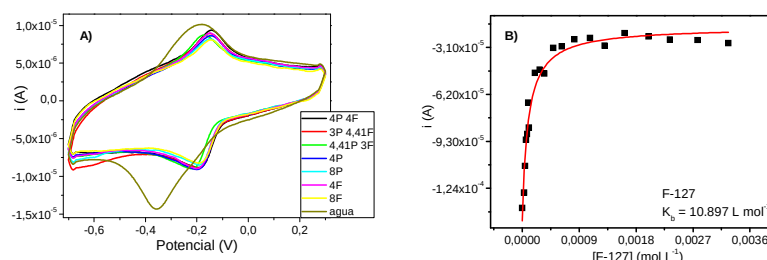


Figura 3 – A) Voltamograma cíclico do AOT ($1,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$), velocidade de varredura de 50 mV s^{-1} a $30,0^\circ \text{C}$ em meio aquoso e diferentes formulados, B) Plote i_p versus concentração de surfactante (estimativa do K_b).

Observa-se uma boa estabilidade eletroquímica tanto em meio aquoso como nos formulados. Realizou-se a estimativa dos coeficientes de difusão (D) empregando a Equação 1, com o plot de i_p versus $v^{1/2}$ e a estimativa do coeficiente de transferência eletrônico (α) empregando a Equação 2, com o plot de E_p versus $\ln v$. Os resultados estão apresentados na Tabela 1.

Equação 1: $i_p = 2,69 \times 10^5 \cdot A \cdot n^{3/2} \cdot D^{1/2} \cdot C \cdot v^{1/2}$

Equação 2: $E_p = E^\circ + \frac{RT}{\alpha n F} \ln \left(\frac{RT K_s}{\alpha n F} \right) - \frac{RT}{\alpha n F} \ln v$

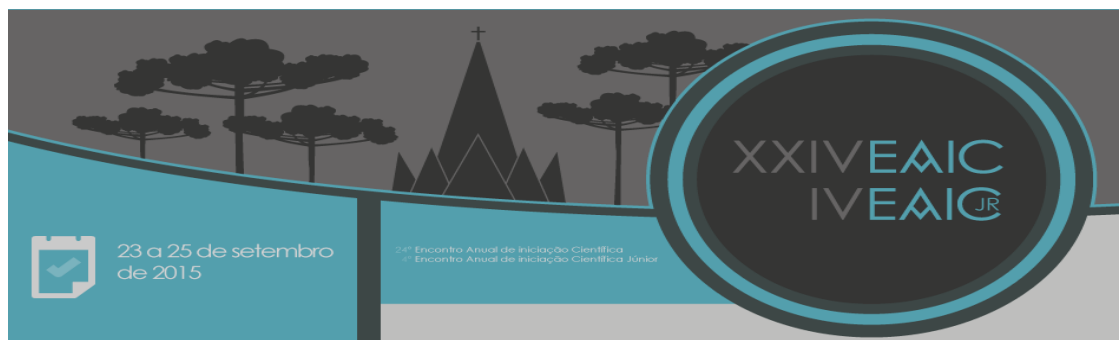


Tabela 1. Valores dos coeficientes de difusão (D) e coeficiente de transferência eletrônica (α) em meio aquoso e micelar.

	H ₂ O	4% P-123	4% F-127	4%P-123 4%F-127	3%P-123 4,41%F-127	4,41%P-123 3%F-127
D ($10^{-6} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$)	4,1714	2,8391	3,3925	2,9745	3,0971	2,8843
α	0,51	0,35	0,46	0,49	0,38	0,39

Observa-se diminuição na difusão dos sistemas micelares, comprovando mais uma vez o encapsulamento do AOT, que tem sua massa e tamanho (AOT/micela) aumentado. Nos formulados mistos nota-se que a maior porcentagem de F-127, bem como nos formulados monomeliculares, implicando numa maior difusividade da partícula coloidal no meio aquoso. Para os valores de α é observado uma diminuição na presença de surfactante, indicando uma redução na taxa de transferência de elétrons entre o AOT e o eletrodo de trabalho, comprovando o encapsulamento. Esta redução ocorre devido ao efeito de blindagem, provocado pela parede micelar dos surfactantes quando o AOT é encapsulado. Os resultados de constante de ligação (K_b) mostram que o AOT se liga mais ao F-127 do que no P-123, Figura 3B. Isto ocorre devido ao maior caráter hidrofílico do F-127 que deve ter uma maior e melhor interação com o AOT já que o mesmo também é relativamente hidrofílico.

Conclusões

O processo redox em meio aquoso e formulado é relativamente reversível e controlado por difusão. A estabilidade é maior no formulado de P-123 e o AOT encapsulado é mais suscetível ao processo redox. O AOT teve maior difusão e ligação no formulado de F-127 do que no P-123. Assim, a técnica eletroquímica, ainda pouco explorada para este tipo de estudo, se mostra muito versátil e útil para estudos envolvendo fármacos/micelas.

Agradecimentos

Agradeço no geral aos integrantes do grupo de pesquisa NUPESF, ao CNPq pela oportunidade de bolsa científica e aos meus amigos e familiares.

Referências

- ČUDINA O., BRBORIC J., JANKOVIC I., KARLJIKOVIC-RAJIC K., VLADIMIROV S., **Colloids and Surfaces B**, v. 65, p. 80–84, 2008.
- KEDAR U., PHUTANE P., SHIDHAYE S., KADAM V., **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine**, v. 6, p. 714–729, 2010.
- MIYATA K., CHRISTIE R. J., KATAOKA K., **Reactive & Functional Polymers**, v. 71, p. 227–234, 2011.