UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE QUÍMICA

Programa de Pós-Graduação em Química

JOÃO HENRIQUE PEREIRA ADUAN VAZ

**Estudo da viabilidade de incorporação dos fármacos
ibuprofeno e naproxeno em um polímero de coordenação
de cobre(II)**

**Versão corrigida da Dissertação conforme resolução CPG 5890.
A original se encontra disponível na Secretaria de Pós-Graduação do IQ-USP.**

São Paulo

Data do depósito na SPG

01/02/2012

João Henrique Pereira Aduan Vaz

**Estudo da viabilidade de incorporação dos fármacos
ibuprofeno e naproxeno em um polímero de coordenação de
cobre(II)**

**Dissertação apresentada ao Instituto de
Química da Universidade de São Paulo para
obtenção do Título de Mestre em Química**

Orientadora: Profa. Dra. Denise de Oliveira Silva

São Paulo

2012

Ficha Catalográfica
Elaborada pela Divisão de Biblioteca e
Documentação do Conjunto das Químicas da USP.

Aduan Vaz, João Henrique Pereira
A244e Estudo da viabilidade de incorporação dos fármacos ibuprofeno
e naproxeno em um polímero de coordenação de cobre(II) / João
Henrique Pereira Aduan Vaz. -- São Paulo, 2012.
101p.

Dissertação (mestrado) - Instituto de Química da Universidade
de São Paulo. Departamento de Química Fundamental.
Orientador: Silva, Denise de Oliveira

1. Complexos de cobre 2. Fármacos I. T. II. Silva, Denise de
Oliveira, orientador.

546.65225

CDD

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE QUÍMICA

“Estudo da viabilidade de incorporação dos fármacos ibuprofeno e naproxeno em um polímero de coordenação de cobre (II)”

JOÃO HENRIQUE PEREIRA ADUAN VAZ

Dissertação de Mestrado submetida ao Instituto de Química da Universidade de São Paulo como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Ciências - Programa: Química.

Aprovado (a) por:

Profa. Dra. Denise de Oliveira Silva
(Orientadora e Presidente)

Prof. Dr. Flávio Maron Vichi
IQ - USP

Profa. Dra. Anamaria Dias Pereira Alexiou
MACKENZIE

SÃO PAULO
16 de março de 2012

À minha mãe, sem a qual nada do que
realizei até hoje teria sido possível.

Agradecimentos

Expresso meus mais sinceros agradecimentos à professora Denise, primeiramente por acreditar em mim e, talvez até mesmo sem saber, não ter me deixado desistir de concluir um projeto desenhado anos antes de ingressar na Universidade. Pela amizade, pelo carinho, pela compreensão, pela confiança depositada em todos os membros do grupo a cada instante; por saber a hora de apoiar e a hora de puxar a orelha, por nos ouvir, por todos os anos dedicados não apenas à pesquisa, mas a seus alunos que tiveram o prazer inestimável de trabalhar com uma pessoa tão íntegra e dedicada; por conseguir enxergar, em tempos onde isso é cada vez mais raro, que toda contribuição à pesquisa e ao conhecimento, na ordem em que ela venha a ocorrer, é significativa, não fazendo assim distinção entre seus alunos nos diversos níveis acadêmicos em que se encontram; muito obrigado, professora.

Pelo apoio financeiro e administrativo, agradeço, respectivamente, à FAPESP e ao Instituto de Química da Universidade de São Paulo. Em particular, agradeço ao CNPq pela bolsa concedida. À Cida e ao Ricardo, que tanto nos ajudam em muitos momentos, muito obrigado.

Agradeço ao Prof. Flávio Maron Vichi pela ajuda prestada, cedendo seu tempo e disponibilizando equipamentos do seu laboratório para as medidas de área superficial, dentre outras.

Aos meus colegas de grupo, os que ainda aqui continuam e aos que já seguiram suas jornadas em outros lugares: Andrea, pelo companheirismo, amizade

e risos, agradeço; ao Douglas, por me receber de braços abertos ainda no início dessa caminhada, por toda ajuda sempre prestada a todos nós; ao Rodrigo, que do jeito dele sempre soube ser companheiro também; à Rute, ainda que a mais nova no grupo, certamente contamos um com o outro; à Renata, com que tive o prazer de conviver, ainda que por pouco tempo, desejo que esteja realizada ainda que tenhamos pouco contato; agradeço também a todos os alunos de Iniciação Científica que passaram pelo grupo e, certamente, muito contribuíram com o crescimento do mesmo, em especial à Carolina e ao Marcus, companheiros em vários e bons momentos. Não haveria por onde não fazer um agradecimento especial a quem me foi mais que companheiro de grupo, mais que colega de laboratório, a quem me foi parceiro, daqueles que raramente encontramos, mas quando encontramos sabemos que levaremos pra toda a vida, ainda que trilhemos caminhos distintos por acasos; aquele que soube ser pai, irmão e amigo, nos sentidos mais amplos possíveis, que soube a hora de tomarmos uma cerveja pra jogarmos conversa fora e rirmos e também a hora de sentarmos pra conversar sobre assuntos realmente sérios, ao Iguatinã, um muito obrigado do fundo do coração.

Aos demais colegas que compartilham o laboratório, Gustavo, que lamento estar longe e não poder participar desse momento, ainda que entenda e fique feliz pelo motivo que o faz estar longe e Alfredo, por momentos ímpares nos quais nos tornamos mais amigos; aos demais colegas, Vanessa, Ana Lúcia, Ana Paula e Michele.

Aos meus companheiros de time, por momentos ímpares dentro e fora de quadra, aos amigos que fiz ao longo de jogos e treinos, em especial ao Bruno, ao Vinicius, Carlos, Murilo, Marcio, Mauricio, Mauritz, Luiz, Felipe, Gustavo e Chu; aos técnicos que passaram pelo time ao longo desses anos e nos aturaram.

Pelo companheirismo e amizade fraternal, agradeço à Glaucia e ao Felipe, amigos de infância com quem tive o prazer de morar ao longo desses anos em que realizei o trabalho; agradeço por todos os momentos compartilhados, tanto bons como os ruins, nos quais certamente crescemos e fortalecemos a amizade que vem desde que éramos crianças e que agora, adultos, ainda permanece tão forte.

Agradeço ainda, aos meus amigos que moram em Sorocaba e arredores, que me faziam, junto à minha família, ter um gosto especial ao voltar para casa, sem os quais os momentos de felicidade também não teriam com quem ser compartilhados nem muito menos os de dificuldade: Tatiana, Larissa, Patrícia, Ingridi, Luciana, Julio, Francisco e Alexandre, vocês sabem o quão árdua foi a caminhada até aqui.

Não poderia deixar de agradecer ainda aos meus professores do ensino médio, os quais estavam lá em várias das minhas conquistas e certamente me apoiaram até o fim de mais essa: Patrícia Oliveira, quem me incentivou muito a concluir o Mestrado na mesma instituição na qual se formou; Carlos, Cesar e Rosângela, vocês foram mais que professores, foram e ainda são meus amigos e hoje, colegas de profissão.

Agradeço também à Laura, por fazer parte de boa parte dessa caminhada, pelo carinho, amor e amizade, por expressar isso do jeito que pôde e por me possibilitar, enfim, descobrir que podemos nos fazer felizes.

Em especial, agradeço à minha família; meu irmão Gustavo, meu pai João Batista a quem também dedico esse trabalho por me apoiar e incentivar do jeito dele; aos meus avós, ainda que, infelizmente, tenha tido pouco ou nenhum contato

por terem partido tão cedo, sei que se alegram também; à minha tia Vera Alice, pelo incentivo em vários momentos, ao meu tio, Badid (*in memoriam*), o qual sei que certamente está feliz no lugar em que está pela conquista do sobrinho que tanto o ama; ao Eduardo por tanto me ajudar e por fazer parte da família, por depositar confiança em mim na hora em que precisei de ajuda. Mas meu agradecimento ímpar certamente vai para minha mãe, meu porto seguro, meu alicerce, sem a qual, sem dúvida não teria tido a coragem necessária para tomar as decisões nas quais acredito residir minha felicidade; este trabalho jamais teria sido possível se, quando ainda criança, você não tivesse me dado a força necessária para buscar minha realização pessoal e profissional; há cinco anos atrás eu te disse que me formaria, entraria no mestrado e terminaria o trabalho, se hoje realizo o sonho de adolescente, é graças à você, muito obrigado. A Deus, por me dar força nos momentos de dificuldade, paciência nos momentos necessários e fé a cada passo.

“To be a giant.

This has forever been our passion, this desire to be a giant

Not to stand on one's shoulders or have one for a friend.

Those may be fortunate things.

But to be one.

Giants step over barriers that seem never ending.

They conquer mountains that appear insurmountable.

Giants rise above fear.

Triumph over pain.

Push themselves and inspire others.

To be a Giant.

To do Giant things.

To take Giant steps.

To move the world forward.”

Autor desconhecido

"O começo de todas as ciências é o espanto

de as coisas serem o que são."

Aristóteles

Resumo

Aduan, J.H.P. Estudo da viabilidade de incorporação dos fármacos ibuprofeno e naproxeno em um polímero de coordenação de cobre(II) - 2012. Número de páginas do trabalho 101p. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Química, Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo.

Os avanços da tecnologia e das pesquisas científicas na área de fármacos crescem a cada ano, em busca de novas espécies com potencial terapêutico e da melhoria de medicamentos já consolidados, sendo a liberação sustentada uma das áreas mais relevantes. Polímeros de coordenação estão ganhando certo destaque como matrizes alternativas para carregamento e liberação de fármacos.

O objetivo desse trabalho foi preparar um polímero de coordenação (PC) de cobre(II) e verificar a viabilidade de sua interação com os fármacos anti-inflamatórios não-esteróides: ibuprofeno (Hibp) e naproxeno (Hnpx).

A matriz polimérica investigada foi um polímero de cobre-isoftalato-bipiridina, de fórmula $[\text{Cu}(\text{ip})(\text{bipy})]_n \cdot 3,5\text{H}_2\text{O}$. Este foi preparado por método descrito na literatura e sua caracterização foi completada usando-se técnicas adicionais àquelas relatadas, incluindo medidas de área superficial e determinação de tamanho de poros. Materiais híbridos inorgânico-orgânicos contendo os fármacos incorporados no PC (PC/Hibp e PC/Hnpx) foram isolados e caracterizados por meio de espectroscopias eletrônica e vibracional, difração de raios x, análise térmica e microscopia eletrônica de varredura. Para o ibuprofeno foram também realizados ensaios para monitorar a liberação do fármaco a partir de seu correspondente material híbrido PC/Hibp.

Abstract

Aduan, J.H.P. Study of the viability of incorporation of the drugs ibuprofen and naproxen into a copper(II) coordination polymer - 2012. Número de páginas do trabalho 101p. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Química, Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo.

The development of technology and scientific research in the pharmaceutical area is increasing every year in the search of new species with therapeutic potential and of an improvement of known medicines. Coordination polymers are gaining considerable emphasis as alternative matrices for carrying and releasing drugs.

The main goal of the present work was to prepare a coordination polymer (CP) based on copper(II) and to study the viability of its interaction with the non-steroidal anti-inflammatory drugs: ibuprofen (Hibp) and naproxen (Hnpx).

The polymer matrix was a copper-isophthalate-bipyridine polymer of formula $[\text{Cu}(\text{ip})(\text{bipy})]_n \cdot 3.5\text{H}_2\text{O}$. It was prepared according to previously described procedure and its characterization was performed by using additional techniques to those reported, including superficial area measurements and pore size determination. Inorganic-organic hybrid materials of the drugs incorporated into the CP (CP/Hibp and CP/Hnpx) were isolated and characterized by electronic and vibrational spectroscopies, x-ray diffraction, thermoanalysis and scanning electronic microscopy. For ibuprofen, some experiments were also performed to follow the releasing of the drug from its corresponding CP/Hibp hybrid material.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
1.1 Fármacos Anti-inflamatórios Não-Esteróides (FAINES)	16
1.2 Liberação de Fármacos.....	19
1.2.1 Liberação Imediata – Pós, Cápsulas de Gelatina e Comprimidos	20
1.2.2 Liberação Diferenciada	21
1.2.3 Rotas e Matrizes para Carregamento de Fármacos	27
2 OBJETIVOS DO TRABALHO.....	35
3 PARTE EXPERIMENTAL	36
3.1 Materiais	36
3.2 Síntese do polímero PC: $[\text{Cu}(\text{ip})(\text{bipy})]_n \cdot 3,5\text{H}_2\text{O}$	36
3.3 Comportamento do PC com variação de pH	38
3.4 Incorporação dos fármacos Ibuprofeno e Naproxeno no PC	39
3.5 Misturas Físicas (MF's) de fármaco e PC	39
3.6 Técnicas Utilizadas	40
3.6.1 Análise Elementar.....	40
3.6.2 Espectroscopia Eletrônica.....	40
3.6.3 Difratomia de Raios X	40
3.6.4 Espectroscopia Vibracional no Infravermelho	40
3.6.5 Termogravimetria, Calorimetria Exploratória Diferencial e Espectrometria de Massas ...	41
3.6.6 Medidas de Área Superficial	41
3.6.7 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)	41
3.7 Quantificação do Ibuprofeno no material híbrido	42
3.8 Estudos de Liberação.....	43
4 RESULTADOS.....	45
4.1 Síntese do PC $[\text{Cu}(\text{ip})(\text{bipy})]_n \cdot 3,5\text{H}_2\text{O}$	45
4.2 Espectro eletrônico do PC	45
4.3 Eficiência de Incorporação do Ibuprofeno no material PC/Hibp	46
4.4 Difrátogramas de Raios X.....	47
4.5 Espectros Vibracionais no Infravermelho	53
4.5.1 Espectros dos Precursores e do Polímero $[\text{Cu}(\text{ip})(\text{bipy})]_n \cdot 3,5\text{H}_2\text{O}$	53
4.5.2 Espectros do Ibuprofeno, da MF PC+Hibp do material PC/Hibp	56
4.5.3 Espectros do Hnpx, da mistura física PC + Hnpx e do material PC/Hnpx	59
4.6 Termogravimetria e Calorimetria Exploratória Diferencial	63
4.7 Área Superficial	73
4.8 Microscopia Eletrônica de Varredura	77
4.9 Ensaios de Liberação para o ibuprofeno.....	84

5 Discussão	85
6 Conclusão e Considerações Finais	91
7 Etapas Futuras	93
8 Anexos	94
8.1 Anexo I – Diagrama resumido dos mediadores da resposta inflamatória derivados de fosfolipídeos mostrando o local de ação dos FAINES	94
8.2 Anexo II - Difratoograma Simulado do polímero de coordenação $[\text{Cu}(\text{ip})(\text{bipy})]_n \cdot 3,0 \text{ nH}_2\text{O}$	95
8.3 Anexo III - Análise Termogravimétrica Exploratória do Ibuprofeno	96
8.4 Anexo IV – Microscopia Eletrônica de Varredura do Ibuprofeno	97
9 Referências Bibliográficas	98

1 INTRODUÇÃO

A Química Medicinal dedica-se a estudar as bases moleculares da ação dos fármacos, a relação entre a estrutura química e a atividade farmacológica, incluindo o planejamento e o desenho estrutural de novas substâncias que possuam propriedades farmacoterapêuticas úteis e sejam capazes de representar novos fármacos. Esta tarefa complexa envolve multiplicidade de fatores que afetam a resposta terapêutica de uma substância exógena a qual precisa apresentar elevada eficácia - reflexo das propriedades farmacodinâmicas (que reagem as interações responsáveis pelo reconhecimento molecular do fármaco pelo bioreceptor e resultam nas respostas terapêuticas desejadas) e farmacocinéticas (que governam os fatores de absorção, distribuição, metabolismo e eliminação do fármaco na biofase, resultando no perfil de biodisponibilidade) além de possuir reduzida toxidez. Face ao amplo aspecto de fatores envolvidos, resultado da complexidade dos sistemas biológicos, para conduzir a termo esta tarefa, a Química Medicinal se caracteriza pela interdisciplinaridade [1].

Se retrocedermos cerca de 5000 anos na história, já havia relatos da utilização de metais com a finalidade de tornar a vida mais saudável; os egípcios utilizavam metais como cobre e zinco para esterilizar a água e curar ferimentos [2].

No ocidente, em tempos bem mais recentes, nota-se uma contribuição significativa da Química Inorgânica, uma vez que compostos de metais de transição vem sendo cada vez mais estudados para aplicações em medicina.

Nos anos 40, alguns tratamentos para artrite incluíam doses de cobre intravenoso, já que, pacientes nessa condição, sofriam com deficiência do metal no organismo [2]. Na década de 70, a cisplatina *cis*-[PtCl₂(NH₃)₂] foi o primeiro metalo-

fármaco de que se teve registro científico. Embora tenha sido sintetizada por volta de 1844 por Michel Peyrone, foi somente por volta de 1893 que Alfred Werner elucidou pela primeira vez sua estrutura. Já na década de 60, Barnett Rosenberg e colaboradores iniciaram estudos com a droga, após descobrirem acidentalmente o seu poder de inibir a divisão celular [3].

O uso clínico da cisplatina despertou o interesse da comunidade científica para o estudo da potencialidade biológica de compostos metálicos. A partir de então, diversos metais e seus complexos passaram a ser investigados abrindo uma ampla gama de possibilidades de pesquisas [4].

Enquanto a aspirina (ácido acetilsalicílico) foi descoberta no fim do século XIX e já passou a ser empregada para fins medicinais [5], foi somente em 1978 que houve aprovação pela FAD (*Food and Drug Administration*) para o uso clínico da cisplatina, o que torna a Química Inorgânica Medicinal bastante jovem e com um horizonte bastante promissor. O destaque dessa ciência de fronteira deve-se, principalmente, às observações bastante pertinentes de que nem sempre são os agentes orgânicos os principais responsáveis pela ação farmacológica, mas sim os correspondentes complexos metálicos formados no meio biológico [6].

Juntamente com a Química Medicinal, a Química Inorgânica, por meio da Bioinorgânica, propõe-se a contribuir para a descoberta de facilitadores, no que diz respeito à posologia e à administração de drogas, na busca de tentar elevar níveis plasmáticos por meio de carregadores, melhorar interações dos fármacos com receptores, alterar propriedades físico-químicas, tais como: lipofilicidade ou hidrofiliabilidade, ou aumentar a estabilidade das drogas em meios biológicos. Nessa linha, carregadores inorgânicos como sílicas mesoporosas e hidróxidos duplos lamelares tem se mostrado boas alternativas. [7]

1.1 Fármacos Anti-inflamatórios Não-Esteróides (FAINES)

O processo inflamatório é compreendido como uma resposta de defesa do organismo contra diversos tipos de lesões, que podem ser de natureza física, química ou biológica. A resposta inflamatória do organismo é controlada por uma variedade de mediadores químicos, responsáveis por febre, dor, etc. Quando ocorre um dano celular ou a ativação de receptores, o ácido araquidônico é liberado pela membrana fosfolipídica através da enzima fosfolipase A_2 . Na etapa seguinte, a PGH_2 -sintase (prostaglandina H_2 -sintase), enzima de duplo papel que atua tanto como cicloxigenase (COX) como endoperoxidase, metaboliza o ácido araquidônico em PGs instáveis, chamadas de G_2 e H_2 . A PGH_2 é transformada em prostanóides estáveis, como as PGE_2 , prostaciclina (PGI_2), tromboxano (TX) A_2 , PGD_2 e $PGF_2\alpha$ por isomerases e sintases específicas presentes nos tecidos (veja anexo I). Os FAINES inibem a síntese de prostaglandinas, prostaciclina e tromboxanos a partir do araquidonato ao aceitar resíduos específicos de serina na cicloxigenase, evitando que o araquidonato alcance o sítio ativo da enzima [6].

Os FAINES, de acordo com a seletividade interferem no processo inflamatório do corpo, bloqueando as enzimas ciclo-oxigenases COX-1 e COX-2. Os inibidores seletivos para COX-2 (coxibes) são conhecidos por apresentarem menos efeitos colaterais no sistema gastrointestinal como, por exemplo, dor abdominal, náusea, vômito e azia. Desta forma, ao contrário do que se acredita, o que provoca os danos gástricos não é puramente o fator acidez dos medicamentos.

Anti-inflamatórios não seletivos tendem a interagir sem critério tanto com COX-2 como com COX-1. A ação anti-inflamatória dos FAINES está relacionada com a inibição da primeira que é responsável pela resposta inflamatória e, uma vez inibida, reduz o processo pelo mecanismo descrito anteriormente. Por outro lado, a

COX-1 exerce um papel essencial em processos homeostáticos, como por exemplo, proteção e renovação do trato gastrointestinal e, quando inibida pela interação medicamentosa, pode trazer danos à região.

Os mecanismos de indução dos danos causados por FAINes ao sistema gástrico não são totalmente compreendidos e são associados, em geral, à inibição da síntese de prostaglandinas. As prostaglandinas são responsáveis pela regulação da secreção gástrica, do fluxo sanguíneo na mucosa gástrica, pela reconstituição do epitélio e a secreção de mucosa, etc. A inibição da síntese de prostaglandinas provavelmente enfraquece a mucosa gástrica, diminuindo sua resistência contra agentes irritantes, levando a formação de úlceras.

A alternativa então é desenvolver fármacos que sejam mais seletivos para COX-2. Alguns fármacos já testados promoviam tal seletividade, mas ao não interagirem com a COX-1 acabavam inibindo enzimas presentes na musculatura cardíaca, promovendo assim danos ao coração, o que fez com que fossem retirados do mercado. Optou-se, então por fármacos que preferencialmente (e não exclusivamente) interagissem com a COX-2, causando assim menos danos ao trato gástrico. A tabela 1 traz exemplos de alguns FAINes empregados em diversos tratamentos.

Nesse contexto, insere-se a Química Inorgânica-Medicinal e a Bioinorgânica, predispondo-se a tornar tal classe de fármacos mais efetivos, menos nocivos e mais facilmente carregados e liberados no organismo.

Tabela 1 - Alguns dos Principais FAINES

Nome Genérico	Abreviatura	Nomenclatura	Estrutura
Aspirina	HAsp	Ácido 2-acetilsalicílico
Ibuprofeno	HIbp	Ácido 2-metil-4-(2-metilpropil)-benzoacético
Naproxeno	HNpx	Ácido 6-metoxi-2-metil-2-naftalenoacético
Indometacina	HIIndo	Ácido 1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-acético
Diclofenaco	HDic	Ácido 2-[(2,6-diclofenil)amino]]-benzoacético
Sulindaco	HSulin	Ácido 2-[(6-flúor-2-metil-3-[(4-metilsulfinilfenil)metilindeno]]-acético
Meloxicam	H2Melox	4-hidroxi-2-metil-N-(5-metil-2-tiazolil)-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxamida-1,1-dióxido
Piroxicam	H2Pirox	(4-hidroxi-2-metil-N-(2-piridil)-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxamida 1,1-dióxido)

1.2 Liberação de Fármacos

Sistema de liberação de fármacos é um termo que define a forma ou o mecanismo pelo qual a droga é disponibilizada no organismo, após sua administração. Na prática, um sistema de liberação de fármacos é tão importante quanto o próprio medicamento. A liberação está diretamente relacionada às interações que podem ocorrer em locais específicos do organismo, alteração da biodisponibilidade e até mesmo dos danos (efeitos colaterais) que podem ocorrer junto à administração do fármaco.

Existe uma série de barreiras anatômicas, físicas ou químicas que necessitam ser transpostas para que a droga tenha o efeito desejado no local ou alvo de interesse.

Desta forma, o desenvolvimento de formas diferenciadas de transporte do medicamento no organismo é essencial para que os efeitos desejados sejam atingidos em sua plenitude, reduzindo o risco de intoxicações e dinamizando o tratamento.

Não obstante, o uso de sistemas de liberação de fármacos permite aumento da eficiência de fármacos usados na terapêutica atual e favorece a reintrodução de outros anteriormente descartados por suas propriedades indesejáveis, permitindo ainda o aprimoramento de novos fármacos antes que sejam utilizados na terapêutica.

Essas propriedades conferem aos sistemas de liberação de fármacos uma atenção especial do mercado, tornando-se um tema que recebeu grande destaque nas últimas décadas nos setores químico e farmacêutico, devido aos grandes benefícios terapêuticos e às vantagens econômicas associadas.

Assim sendo, a busca por formas diferenciadas e mais efetivas de liberação, de forma que a droga possa atingir, seu local de ação, na proporção e tempo esperado é um foco de expectativas de desenvolvimento de novos tratamentos medicamentosos e aprimoramento das formulações já existentes [8].

Em 1995, Amidon e colaboradores propuseram uma classificação de sistemas biofarmacêuticos [9] em grupos de I a IV. Os fármacos do tipo I possuem boa biodisponibilidade *in vivo* podendo ser facilmente administrados; os do tipo II tem por característica apresentar baixa solubilidade em meio aquoso tendo esse problema que ser contornado para que sua administração possa ser realizada – através de *spray drying* [10] e microliofilização [11] dentre outras. Os fármacos que se enquadram nas classes III e IV exigem estratégias para promover o aumento da lipofilicidade/permeabilidade, sendo possível modificar tais características pela alteração dos sistemas de liberação empregados.

Figura 1- Classes de drogas de acordo com a solubilidade e a permeabilidade.

1.2.1 Liberação Imediata – Pós, Cápsulas de Gelatina e Comprimidos

A maioria das matérias-primas farmacêuticas ativas e inativas é encontrada na forma de pó. O termo pó tem mais de uma conotação em ciências farmacêuticas. Ele pode ser empregado para descrever a forma física de um material seco,

constituído por partículas finamente divididas, ou pode ser usado para descrever um tipo de preparação farmacêutica, isto é, um pó medicamentoso, destinado ao uso interno ou externo.

As cápsulas ou comprimidos são empregados como via de liberação da substância com potencial farmacológico no organismo visto que, desta forma, o material pode ser facilmente transportado e identificado no meio biológico.

Cápsulas são invólucros geralmente feitos de gelatina insípiente que diferem quanto ao tamanho e à dureza. Já os comprimidos são formas farmacêuticas sólidas geralmente preparadas com o auxílio de adjuvantes farmacêuticos. Eles podem variar quanto ao tamanho, massa, dureza, espessura, em características de dissolução e desintegração dependendo da finalidade e do modo de preparação.

Quanto às cápsulas, é possível ainda revesti-las de modo a torná-las resistentes ao trato gástrico fazendo com que o medicamento venha a ser liberado e absorvido somente no intestino. Os comprimidos também podem apresentar variações de revestimento para tornar o paladar mais agradável (por revestimento com açúcar) ou para fazer com que o fármaco seja liberado em uma região diferente do trato gastrointestinal. Todas essas alterações classificam estas vias de liberação como liberações diferenciadas, em um primeiro momento. A finalidade tanto de comprimidos como de cápsulas é simplesmente promover o transporte e a posterior liberação da droga no meio biológico, em geral, no estômago [12].

1.2.2 Liberação Diferenciada

Nem todas as drogas estão suscetíveis à liberação de maneira imediata e a liberação quando realizada de maneira controlada tem duas principais motivações:

(1) a molécula com atividade farmacológica possui um tempo de meia vida baixo quando *in vivo*, tornando necessária a administração de várias doses ao longo do dia, afim de manter os níveis terapêuticos elevados o bastante para que haja atividade do fármaco; (2) existem efeitos colaterais acentuados relacionados à administração da droga quando ocorrem picos plasmáticos pela liberação de uma quantidade elevada do medicamento [13,14,15]; ambos os aspectos serão tratados a posteriori.

1.2.2.1 Tipos de liberação Diferenciada e suas Vantagens

Entende-se por liberação diferenciada toda e qualquer rota de liberação que não seja imediata, seja visando liberação retardada, acelerada, prolongada, repetida, ou ainda quaisquer mudanças que alterem a liberação imediata do medicamento.

Uma liberação dita diferenciada ocorre em sistemas que apresentem suas características físicas ou químicas alteradas, visando uma maior ou menor interação com o fármaco, com os receptores do mesmo ou com o meio no qual se dará a liberação. Dois fatores impulsionam o crescente aumento de estudos nessa área, um deles está relacionado ao paciente e o outro ao próprio mercado. Em se falando de mercado, o ciclo de vida de um medicamento inclui a descoberta de uma nova molécula, o desenvolvimento de um produto e possivelmente a publicação de uma nova patente obtida pelo desenvolvimento de medicamentos de liberação diferenciada de fármacos já formulados em sistemas de liberação imediata.

Muitas das diferenciações das vias de liberação convencionais visam, por exemplo, a passagem intacta da matriz pelo estômago, sendo a droga liberada

somente no intestino, como já citado anteriormente; esse procedimento recebe o nome de revestimento entérico.

Alguns fármacos são inteiramente de longa ação, podendo assim ser administrados em uma única dose diária a fim de manter os níveis plasmáticos adequados e o efeito terapêutico desejado. Em geral, esses medicamentos são formulados em formas de liberação imediatas - cápsulas ou comprimidos - já citados anteriormente.

Porém, existem determinados medicamentos que necessitam de uma administração de múltiplas doses diárias para obtenção dos resultados desejados. A administração em várias doses, além de inconveniente ao paciente, pode causar esquecimento de doses, diminuindo a eficácia do tratamento ou adiando os efeitos desejados. A necessidade de administrar várias doses também gera a surgimento de picos e vales relativos aos níveis plasmáticos do fármaco (figuras 2 e 3) [8] .

Figura 2 - Esquema ilustrativo dos níveis plasmáticos atingidos ao longo do tempo de tratamento – Liberação Repetida ou Direta com múltiplas doses.

Curva A – Níveis plasmáticos de uma forma farmacêutica convencional ou progressão esperada pelos níveis plasmáticos num tratamento de ingestão de múltiplas doses pelo paciente (a curva considera a administração de apenas uma dose do medicamento)

Curva B – Níveis plasmáticos de uma forma farmacêutica modificada para proporcionar múltiplas liberações através da administração de uma única dose pelo paciente

CMT – Concentração Mínima Tóxica; CME – Concentração Mínima Eficaz

Figura 3 - Esquema ilustrativo dos níveis plasmáticos atingidos por fármacos ao longo do tempo de tratamento – Liberação Prolongada.

Curva C – Níveis plasmáticos de uma forma farmacêutica convencional atingidos após administração de um medicamento de longa duração

Curva D – Níveis plasmáticos de uma forma farmacêutica modificada afim de prolongar o tempo no qual os níveis plasmáticos permanecem mais altos

CMT – Concentração Mínima Tóxica; CME – concentração Mínima Eficaz

No caso de uma liberação prolongada é possível observar que os níveis plasmáticos mantêm-se constantes por um período prolongado, aumentando a eficácia do tratamento. Outro fator que deve ser considerado é que na liberação prolongada é possível manter os níveis da droga dentro da janela terapêutica (CMT – concentração mínima tóxica) e acima da concentração mínima eficaz (CME). O mecanismo de ação da liberação prolongada consiste numa liberação imediata (forma farmacêutica convencional), para elevar os níveis do medicamento até o patamar desejado, seguido por uma manutenção da liberação, a fim de evitar os picos e vales das concentrações.

As vantagens da liberação diferenciada são resumidas a seguir:

Vantagem	Explicação
Menor flutuação dos níveis plasmáticos do fármaco	A velocidade de liberação controlada elimina os picos e vales dos níveis sanguíneos
Redução da frequência de administração	Produtos de liberação prolongada freqüentemente liberam mais do que uma única dose e, portanto, podem ser tomados menos vezes do que as formas convencionais
Maior conveniência e adesão	Com menos frequência de administração, o paciente está menos suscetível a esquecer uma dose; também há maior conveniência em relação à administração diurna ou noturna
Redução nos efeitos colaterais	Devido à redução do aparecimento de picos de concentração sanguínea acima dos níveis terapêuticos e em níveis tóxicos, os efeitos colaterais são menos freqüentes
Redução nos custos globais com a saúde	Embora o custo inicial das formas farmacêuticas de liberação prolongada possa ser maior do que o das formas convencionais, o custo global do tratamento pode ser menor devido à melhoria da eficácia terapêutica, redução dos efeitos colaterais e redução do tempo requerido pelos profissionais de saúde para dispensar e administrar o medicamento e monitorar o paciente

A FDA [16] classifica a liberação diferenciada da seguinte forma:

- Liberação Prolongada: que permite a redução da frequência das administrações que seriam necessárias com a administração de uma forma

farmacêutica convencional, como solução ou forma farmacêutica de liberação imediata.

- Liberação Retardada: liberação promovida afim de liberar o fármaco num tempo diferente daquele imediatamente após a administração. O atraso pode ser determinado pelo tempo ou pela influência das condições do meio, como o pH gastrointestinal.
- Liberação Repetida: as formas de ação repetida em geral contêm duas doses do medicamento, a primeira para a liberação imediata e a segunda para a liberação retardada. Um comprimido de duas camadas, por exemplo, pode ser preparado de modo que o fármaco contido na primeira camada seja imediatamente liberado e aquele contido na segunda camada seja liberado como uma segunda dose, de maneira prolongada
- Liberação Vetorizada: Ocorre quando o fármaco age de maneira dirigida ou concentrada em determinada região do corpo, tecido ou sítio de absorção ou ação.

As possibilidades de promover a liberação modificada variam de acordo com o tipo de modificação que se deseja. Os mecanismos mais comuns são:

- Esferas
- Microesferas revestidas (com polímeros hidrofóbicos, hidrofílicos, etc)
- Sistemas de múltiplos comprimidos
- Microencapsulação
- Sistemas matriciais hidrofílicos
- Matrizes plásticas inertes

- Formação de complexos (com outros fármacos ou com metais)
- Resinas de troca iônica
- Bomba osmótica
- Comprimidos de ação repetida (somente para liberação repetida).

1.2.3 Rotas e Matrizes para Carregamento de Fármacos

Uma preocupação quando se fala de matrizes como carregadores de fármacos é que essas, preferivelmente, não devem apresentar reatividade em meio biológico. Nos estudos de imobilização e liberação de moléculas com potencial terapêutico podem ser usados dois tipos de rotas: as inorgânicas e as orgânicas.

As matrizes orgânicas podem ser polímeros sintéticos, como polietileno, acetato de polivinila e polimetacrilato, dentre outros, ou naturais como celulose, quitosana, ciclodextrinas, etc. Esta rota apresenta como vantagem, de maneira geral, uma interação muito boa com fármacos, o que facilita o processo de incorporação, mas sua desvantagem fica por conta da irregularidade de poros ou cavidades formadas, o que dificulta a liberação do material.

Na rota inorgânica, têm sido investigadas como matrizes: compostos das classes dos hidróxidos duplos lamelares (HDLs), das zeólitas e das sílicas mesoporosas. Positivamente, podemos destacar que as vantagens associadas à rota inorgânica estão relacionadas à regularidade dos poros, o que pode facilitar a liberação do fármaco após a incorporação. Uma desvantagem desta rota é a ausência de grupamentos orgânicos, o que dificulta uma boa interação entre o fármaco e o poro, o que pode reduzir a capacidade de incorporação da droga [17].

A classe dos HDLs, cuja fórmula geral é $[M^{2+}_{(1-x)}M^{3+}_x(OH)_2](A^{n-})_{x/n} \cdot zH_2O$ (M = íon metálico e A^{n-} = ânion interlamelar) apresenta em sua estrutura lamelas (ou camadas) carregadas positivamente [18,19,20,21,22]. Para manter a eletroneutralidade desses materiais é necessária a presença de ânions que, juntamente com moléculas de água entre as camadas, promovem o empilhamento das lamelas formando a estrutura do tipo da hidrotalcita, cuja composição química é $[Mg_6Al_2(OH)_{16}](CO_3) \cdot 4H_2O$. Trabalhos anteriores de nosso grupo relatam as interações do ibuprofeno e de seu complexo de cobre(II), além de outros complexos de cobre(II)-FAINEs, com hidrotalcita [6,23,24].

As zeólitas são aluminossilicatos de fórmula geral $[(M^+, M^{+2}_{0,5})AlO_2]_x[SiO_2]_y \cdot H_2O)_z$, onde M^+ representa cátions de metais alcalinos e M^{+2} , cátions de metais alcalinos terrosos - que possuem porosidade bastante regular e uniforme. Neste processo o foco está em encontrar materiais porosos, cujos poros tenham tamanho suficiente para acomodarem os fármacos [52]. Na literatura há relatos de incorporação do ibuprofeno em faujasita [25].

Sílicas mesoporosas do tipo MCM-41 também tem sido investigadas como matrizes para incorporação de ibuprofeno [26]. Assim como as zeólitas, sílicas como esta tem, na presença de porosidade bem definida, um ponto a favor para a aplicabilidade na área de carregamento de moléculas como fármacos, podendo apresentar inclusive versatilidade no que diz respeito ao tamanho dos poros.

Outra alternativa promissora e mais recentemente investigada é a rota “intermediária”, chamada de híbrida, que usa como matriz estruturas que mesclam íons metálicos e moléculas orgânicas, agregando características de ambas as espécies, como as redes metalo-orgânicas (MOF's - *metal-organic frameworks*) ou polímeros de coordenação (PC's). Estas são discutidas a seguir.

1.2.3.1 Polímeros de Coordenação (PC) - Definição

A estrutura de polímeros metalo-orgânicos é composta por dois componentes principais, um íon metálico e um ligante orgânico que originam uma matriz. Estas estruturas comumente apresentam rigidez e podem também originar poros bem definidos e organizar-se de maneira tridimensional (Figura 4). As unidades orgânicas podem ser mono-, di-, tri- ou tetravalentes [27].

A escolha do metal tem efeitos importantes sobre a estrutura e as propriedades do polímero e influencia o tamanho e a forma dos poros, pois é o número de coordenação do metal que define o número de ligantes orgânicos que serão alocados na esfera de coordenação. Os precursores mais comuns são sais inorgânicos solúveis no meio reacional escolhido e que contenham o cátion de interesse. Já a porção orgânica da estrutura deve ser escolhida de acordo com a propriedade ou características que se deseja obter do PC, tais como grupos funcionais (hidroxilas, carboxilas etc) que promovam interação com outras moléculas. O metal escolhido exerce influência direta na formação da estrutura e do número de dimensões originadas. Um aumento no raio do cátion metálico favorece a acomodação de um número maior de ligantes, variando também a polarizabilidade da espécie. É possível variar o metal mantendo os mesmos ligantes [28] e observar variação das estruturas (Figura 5), tipos dos poros e propriedades como reatividade ou interações com ligantes orgânicos presentes no meio reacional. A tabela 2 indica alguns dos ligantes orgânicos empregados na síntese de PC's.

A – Representação de um polímero de coordenação unidimensional

B – Representação de um polímero de coordenação bidimensional

C – Representação de um polímero de coordenação tridimensional

L – Ligante

M - Metal

Figura 4 – Estruturas unidimensionais, bidimensionais e tridimensionais para PC's [27].

Três polímeros de coordenação de diferentes dimensões. O ligante L, 4,5 dihidroxibenzeno-1,3-dissulfonato, é o mesmo, mas os cátions metálicos do Grupo 2 são diferentes.

A. $[\text{Ca}(\text{L})(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot \text{H}_2\text{O}$

B. $[\text{Sr}(\text{L})(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot \text{H}_2\text{O}$

C. $[\text{Ba}(\text{L})(\text{H}_2\text{O})] \cdot \text{H}_2\text{O}$

Em todos os casos, o metal é representado em verde

Figura 5 – Exemplos de PC's.[27]

Tabela 2 – Exemplos de ligantes utilizados na síntese de PC's

Nome usual	Nome IUPAC	Fórmula Química	Estrutura
Ácido oxálico	Ácido etanodióico	HCOOC-COOH
Ácido malônico	Ácido propanodióico	$\text{HOOC(CH}_2\text{)-COH}$
Ácido succínico	Ácido butanodióico	$\text{HOOC(CH}_2\text{)}_2\text{-COOH}$
Ácido glutárico	Ácido pentanodióico	$\text{HOOC(CH}_2\text{)}_3\text{-COOH}$
Ácido flático	Ácido Benzenodióico 1,2-	$\text{C}_6\text{H}_4(\text{COOH})_2$
Ácido isoftálico	Ácido benzenodióico 1,3-	$\text{C}_6\text{H}_4(\text{COOH})_2$
Ácido tereftálico	Ácido benzenodióico 1,4-	$\text{C}_6\text{H}_4(\text{COOH})_2$
2,2'-bipiridina	2,2'-bipiridil	$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2$
4,4'-bipiridina	4,4'-bipiridil	$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2$
Ácido cítrico	Ácido 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxílico	$(\text{HOOC})\text{CH}_2(\text{OH})(\text{COOH})$ $\text{CH}_2(\text{COOH})$

1.2.3.2 Aplicações de Polímeros de Coordenação

Por décadas, muitos pesquisadores vem dedicando-se ao estudo de compostos de coordenação, incluindo polímeros [29,30,31,32,33,34]. O gráfico mostrado na figura 6 indica o número de estruturas metalo-orgânicas publicadas nas últimas três décadas aproximadamente [35,36]. É possível notar o crescente e exponencial aumento do número de trabalhos envolvendo Polímeros de Coordenação. Os trabalhos tratam não apenas de polímeros já conhecidos, mas principalmente de polímeros novos, com novas estruturas.

O interesse nessas estruturas deve-se, principalmente, a versatilidade das aplicações, tais como separação, purificação e armazenamento de gases, catálise heterogênea [37,38,39,40,41,42], além de aplicações biomédicas [43,44,45,46].

Figura 6 – Número de artigos sobre polímeros de coordenação (*MOF's*) publicados ao longo dos anos.

1.2.3.3 - Polímeros de Coordenação como Matrizes para fármacos

Os materiais híbridos, como metalo-polímeros são homogêneos em nível molecular, usualmente na escala de nanômetros a sub-micrômetros [47]. Essa classe de materiais pode oferecer uma série de vantagens em relação às outras, tais como: condições experimentais brandas de reação (*soft chemistry*), diversidade de métodos de preparação (por exemplo, os métodos sol-gel e *self-assembling*, no qual espécies se organizam ao redor de unidades que servem como moldes ou direcionadores estruturais) e propriedades diferenciadas em relação aos componentes orgânicos e inorgânicos que lhes deram origem, tais como maior estabilidade química, fotoquímica, térmica, mecânica, entre outras [19, 48].

Tendo em vista a necessidade de tratar vantagens e desvantagens, os polímeros metalo-orgânicos, de modo comparativo, tem se mostrado uma boa opção quando confrontados com materiais que apresentam características estruturais semelhantes (como a formação de poros) e com as opções convencionais de incorporação e liberação de fármacos. Por ser uma classe de materiais híbridos, os polímeros apresentam características tanto orgânicas quanto inorgânicas, o que os torna únicos por uma série de fatores: (1) alta porosidade [49]; (2) baixa toxicidade de alguns metais empregados (Fe, Zn, Cu, etc); (3) boa estabilidade física e química [50,51]; (4) composição química bem definida; (5) facilidade encontrada de liberação da droga devido ao tipo de interação existente entre carregador e produto incorporado (interação π - π , força van der Waals, etc).

Em 2006, Férey e colaboradores reportaram pela primeira vez a utilização de polímeros de coordenação como carregadores de fármaco [52]. Dois polímeros mesoporosos chamados de MIL (*Material of Institut Lavoisier*), de fórmula $M_3OX(H_2O)_2L_n \cdot pH_2O$, onde M = Cr, X = F, OH: o MIL-100 em que L = ácido 1,3,5-benzenotricarboxílico e n = 2, e o MIL-101 em que L = ácido tereftálico e n = 3, com

variação em suas respectivas estruturas cristalinas, foram empregados para incorporação e liberação do fármaco ibuprofeno. Alguns dos dados obtidos são mostrados na tabela 3 e comparados com sílicas MCM e zeólitas.

Tabela 3 – Dados reportados para incorporação de ibuprofeno nos polímeros MIL-100 e MIL-101 [52], em sílicas MCM-41 de diferentes tamanhos de poros (obtidas de surfactantes com 12 e 16 átomos de carbono) [53] e nas zeólitas Z100, 712, 729, 760 (patenteadas pela BASF) [52]

Material	MIL 100	MIL 101	MCM41 ₁₂	MCM41 ₁₆	Z100	Z712	Z720	Z760
Área superficial (m ² g ⁻¹)	3340	5510	1087	1157				
V (cm ³ g ⁻¹)	1,16	2,02						
Si/Al _F					F = 7	F =13	F =22	F =62
Ibuprofeno/material								
Área superficial (m ² g ⁻¹)	30	6						
V (cm ³ g ⁻¹)	0,03	0,02						
g de Ibuprofeno/ g de material	0,347 *	1,376 *	0,233	0,337	0,072	0,162	0,152	0,148

* g de Ibuprofeno/g de material desidratado

2 OBJETIVOS DO TRABALHO

O principal objetivo deste trabalho foi preparar um polímero metalo-orgânico de cobre e investigar a viabilidade de sua interação com fármacos anti-inflamatórios não-esteróides.

Para tanto, foram realizadas as seguintes etapas:

- Preparação de um polímero de cobre contendo como ligantes isoftalato e 4,4'-bipiridina;
- Caracterização do polímero por meio de diversas técnicas;
- Estudos do comportamento do polímero em meio de pH fisiológico simulado;
- Estudos da viabilidade de incorporação dos fármacos ibuprofeno e naproxeno na matriz polimérica;
- Caracterização dos materiais híbridos de fármaco/matriz polimérica;
- Investigação da liberação do fármaco ibuprofeno a partir de seu correspondente material híbrido contendo a droga incorporada.

3 PARTE EXPERIMENTAL

3.1 Materiais

- Nitrato de Cobre(II) – $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ – Sigma/Aldrich
- Ácido 1,3-benzodióico (isoftálico) - $\text{C}_6\text{H}_4(\text{COOH})_2$ - Sigma/Aldrich
- 4,4'-bipiridina - $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2$ – Sigma/Aldrich
- Ácido iso-butil-propanóico-fenólico (Ibuprofeno) – $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_2$ – Rhamus, farmácia de manipulação, São Paulo.
- Ácido 2-(6-metoxinaftalen-2-il)-propanóico (Naproxeno) – $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_3$ – Rhamus, farmácia de manipulação, São Paulo.
- Ácido Bórico - H_3BO_3 – Sigma/Aldrich
- Cloreto de potássio – KCl – Sigma/Aldrich
- Hidróxido de Sódio – NaOH – Sigma/Aldrich
- Fosfato de Sódio – Na_3PO_4 – Sigma/Aldrich
- Ácido Clorídrico – HCl – Sigma/Aldrich
- Hexano – C_6H_{14} - Synth

3.2 Síntese do polímero PC: $[\text{Cu}(\text{ip})(\text{bipy})]_n \cdot 3,5n\text{H}_2\text{O}$

O polímero de coordenação (PC) foi preparado via síntese hidrotérmica com base em método descrito na literatura [54] e introduzindo-se algumas modificações. Para realizar a síntese, inicialmente foi necessário efetuar a confecção caseira de um reator adequado, que não tínhamos disponível em nosso laboratório. O reator, que é mostrado na Figura 7, tem capacidade de 45 mL e consiste basicamente em

uma “camisa” de aço inoxidável revestido por um recipiente de teflon (que evita a adesão de partículas). Um disco também de aço inoxidável com uma camada de teflon serviu como tampa para o dispositivo, a qual foi vedada com 4 parafusos de aço, para evitar quaisquer vazamentos.

Figura 7 - Reator de confecção caseira utilizado na síntese hidrotérmica.

Neste reator, foram colocados cerca de 242 mg (1 mmol) de $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ dissolvidos em 36 mL de água destilada e depois foram adicionados 166 mg de ácido isoftálico e 156 mg de 4-4'-bipiridina, obedecendo a razão molar 1 Cu : 1 ácido isoftálico : 1 bipy. A mistura foi agitada com bastão de vidro a fim de promover a máxima homogeneização, apesar da baixíssima solubilidade tanto do ácido como da bipiridina. O reator foi então mantido por 72 h, em uma estufa previamente aquecida a 170 °C, sendo a temperatura monitorada ao longo da síntese. Transcorrido o tempo, o dispositivo foi retirado e resfriado a temperatura ambiente até que pudesse ser aberto com segurança. O sólido verde formado no interior do reator foi separado da fase líquida por filtração simples, mantido em estufa a 100° C por cerca de 2 h e depois transferido para um dessecador sob vácuo contendo sílica e pentóxido de fósforo por 72 h.

3.3 Comportamento do PC com variação de pH

Inicialmente foram preparadas soluções de H_3BO_3 , NaOH e de KCl, segundo descrito na Farmacopéia Americana [55], cujos valores finais de pH foram ajustados utilizando um pHmetro Digimed padronizado com soluções padrão de pH 4,01 e 6,86, (cujas composições, informadas pelo fabricante Digimed são, respectivamente, água deionizada, biftalato ácido de potássio, corante e água deionizada, fosfato dibásico de sódio dihidratado, fosfato monobásico de potássio e corante).

Solução pH 9,0: duas soluções foram preparadas a partir de 2,47 g de H_3BO_3 e 2,98 g de KCl em 200 mL de água destilada. Uma alíquota de 50 mL dessa solução foi transferida para um erlenmeyer de 200 mL ao qual foi adicionado 21 mL de solução $0,2 \text{ mol L}^{-1}$ de NaOH

Solução pH 7,4: a solução foi preparada a partir de 0,56 g de Na_3PO_4 e 200 mL de água destilada. Uma alíquota de 50 mL dessa solução foi transferida para um erlenmeyer de 200 mL e acrescentou-se aproximadamente 40 mL da solução de NaOH $0,2 \text{ mol L}^{-1}$ até ajustar o valor de pH a 7,4.

Solução pH 2,0: 50 mL de uma solução de HCl (concentrado) foram preparados partindo de 2,0 mL de HCl e água destilada para obter-se uma solução $0,2 \text{ mol L}^{-1}$. Uma alíquota de 50 mL da solução de KCl (já preparada anteriormente e utilizada também para o tamponamento para pH 9,0) foi colocada em erlenmeyer de 200 mL e a essa solução acrescentou-se 13 mL da solução de ácido clorídrico; o pH obtido foi de 1,9.

Preparadas as soluções com os devidos pH's, adicionou-se, separadamente a cada uma delas, uma massa de 200 mg do PC, diretamente nos erlenmeyers de

200 mL. Os frascos foram transferidos para uma incubadora pré-aquecida a 37°C na qual permaneceram por 24 h. Os sólidos, então, foram separados por filtração simples, lavados com água destilada e depois levados a estufa pré-aquecida a 100 °C. Em seguida, foram mantidos por três dias em dessecador sob vácuo.

3.4 Incorporação dos fármacos Ibuprofeno e Naproxeno no PC

Os experimentos de incorporação foram baseados em procedimentos descritos na literatura [56] e foram realizados a temperatura ambiente.

A massa do fármaco (330 mg de ibuprofeno; ou 370 mg de naproxeno) foi transferida para um balão de 100 mL e dissolvida em cerca de 60 mL de hexano. Após homogeneização, adicionou-se 500 mg do PC (razão molar 1,6 FAINE : 1,1 PC), insolúvel neste solvente. A mistura foi mantida sob agitação magnética branda por cerca de 72 h. O material sólido foi então separado por filtração simples e lavado uma vez com hexano. Em seguida, foi mantido em estufa a uma temperatura de 60°C por 1 h e depois transferido para o dessecador sob vácuo, onde permaneceu por 72 h.

3.5 Misturas Físicas (MF's) de fármaco e PC

Misturas físicas foram preparadas misturando-se os dois componentes, fármaco e PC, com massas semelhantes àsquelas empregadas nos procedimentos de incorporação.

3.6 Técnicas Utilizadas

3.6.1 Análise Elementar

Os experimentos de Análise Elementar (CHN) foram realizados pela Central Analítica do Instituto de Química da Universidade de São Paulo, em um aparelho Perkin Elmer CHN 2400.

3.6.2 Espectroscopia Eletrônica

Os espectros eletrônicos das soluções foram registrados no aparelho Shimadzu, modelo UV-1650PC, usando-se cubetas de quartzo de caminho óptico de 1,0 cm. O espectro eletrônico do PC sólido foi registrado no espectrofotômetro de fibra óptica (Field Spec) da Analytical Spectral Dvices (ASD) com a colaboração do grupo do Prof. H.E. Toma do Instituto de Química da USP.

3.6.3 Difratometria de Raios X

Os difratogramas foram registrados em um difratômetro de raios X para pó Rigaku Miniflex, com radiação Cu K α (1,5418 Å, 30 kV, 15 mA, passo de 0,02°, no intervalo de valores de 2 Θ de 1,5 a 70°). As amostras foram trituradas em almofariz de ágata e colocadas entre lâminas de vidro.

3.6.4 Espectroscopia Vibracional no Infravermelho

Os espectros vibracionais na região do infravermelho (4000 a 400 cm⁻¹) foram registrados em aparelho Bomem MB 100 (Central Analítica do Instituto de Química – Universidade de São Paulo) utilizando-se pastilhas de brometo de potássio.

3.6.5 Termogravimetria, Calorimetria Exploratória Diferencial e Espectrometria de Massas

As curvas termogravimétricas (TG), termogravimétrica diferencial (DTG) e calorimetria exploratória diferencial (DSC) foram registradas em um equipamento de análise térmica TG/DSC modelo STA PC Luxx, marca Netzsch, acoplado a um espectrômetro de massas QMS 403C Aeolos e um injetor de gases Pulse TA, ambos também da marca Netzsch. As análises de espectrometria de massa (MS) foram realizadas utilizando-se uma termobalança STA 409 acoplada ao QMS 403C Aëolos (espectrômetro de massa) para detecção dos gases liberados da amostra. As curvas foram registradas em atmosfera nitrogênio e as massas das amostras (~ 8 mg) foram colocadas em cadinho de alumina; a taxa de aquecimento foi de 10 °C/min até a temperatura final de 1000 °C.

3.6.6 Medidas de Área Superficial

As medidas de área superficial – BET (Brunauer, Emmet e Teller) foram realizadas com a colaboração do Prof. Flávio M. Vichi do IQ-USP, utilizando-se um aparelho NOVA 1000e, da Quantachrome Instruments, utilizando N₂ como gás adsorvente.

3.6.7 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

As imagens de MEV foram obtidas no equipamento Nova NamoSEM 400, marca FEI Company em colaboração com o técnico Adir, José Moreira, do Laboratório de Sistemas Integráveis da Escola Politécnica da Universidade de São Paulo. O recobrimento das amostras foi realizado no equipamento Edwards S 150B

Sputter Coater, com colaboração do técnico Júlio César dos Santos também do mesmo Laboratório. O recobrimento com ouro foi realizado em atmosfera de argônio, pressão da câmara igual a $2 \cdot 10^{-1}$ Torr, voltagem de 40 mA e deposição de 70 angstroms/s durante 180 s.

3.7 Quantificação do Ibuprofeno no material híbrido

A quantificação do ibuprofeno no material híbrido foi feita por diferença entre a quantidade de fármaco usado inicialmente no procedimento de incorporação e a quantidade restante na solução após o processo. Esta última foi feita por análise da solução por espectroscopia eletrônica no UV-Vis, com base na curva de calibração do ibuprofeno em hexano mostrada na figura 8.

Figura 8- Espectro eletrônico do ibuprofeno na região do UV-Vis (esquerda) e gráfico de absorção em função da concentração para ibuprofeno em hexano, $\lambda = 221$ nm (direita).

3.8 Estudos de Liberação

O ensaio de liberação foi feito colocando-se a suspensão do material em uma bolsa de diálise de celulose (Sigma-Aldrich, 21 mm de diâmetro). À massa de 11 mg do material foram acrescentados 10 mL de água destilada e a bolsa foi fechada com presilhas plásticas. O sistema foi introduzido em um erlenmeyer de 250 mL contendo 100 mL de água destilada que foi levado para uma incubadora a 37°C. Alíquotas de 4 mL foram retiradas com uma micropipeta automática após 20, 30, 60, 90 e 120 min. Em todas as coletas de amostra, o volume retirado foi repostado. As amostras foram analisadas por espectroscopia de absorção UV-Vis e o fármaco foi quantificado com base em uma curva de absorção em função da concentração previamente construída para o ibuprofeno em água.

Esta curva do Hibp foi construída a partir de uma solução inicial de concentração igual a 0,0272 mg mL⁻¹, para a qual foram feitas diluições. Os valores de absorbância encontram-se na tabela 4 e a curva é mostrada na figura 9.

Tabela 4 – Soluções preparadas para a construção da curva de absorção em função da concentração para ibuprofeno em água e suas respectivas absorbâncias.

Concentração (mg mL ⁻¹)	Volume da solução inicial (mL)	Volume de H ₂ O adicionado (mL)	Absorbância em $\lambda = 221$ nm
0,0272 (inicial)	-	-	1,046
0,2040	7,5	2,5	0,784
0,0136	5,0	5,0	0,520
0,0068	2,5	7,5	0,277
0,0034	1,25	8,75	0,136
0,0017	0,625	9,375	0,051

Figura 9 – Gráfico de absorção em função da concentração para ibuprofeno em água.

4 RESULTADOS

4.1 Síntese do PC $[\text{Cu}(\text{ip})(\text{bipy})]_n \cdot 3,5\text{H}_2\text{O}$

A síntese do PC foi efetuada com base no método descrito na literatura [54], porém, aqui não se obteve cristais. O sólido verde formado foi separado da fase líquida por filtração simples, levado à estufa e depois a um dessecador sob vácuo para que os poros não retivessem quantidades significativas de água. Os resultados da análise elementar para o polímero preparado foram: %C = 48,1; %H = 3,8 e %N = 6,0. Estes valores são próximos dos valores calculados (%C = 48,3; %H = 4,3 e %N = 6,3) para a fórmula $(\text{CuC}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_{7,5}\text{N}_2)$ que acrescenta 3,5 moléculas de água à fórmula molecular mínima $(\text{CuC}_{18}\text{H}_{12}\text{O}_4\text{N}_2)$ do polímero anidro. A fórmula do polímero obtido na literatura contém 3 moléculas de água para cada fórmula mínima do polímero anidro.

4.2 Espectro eletrônico do PC

O espectro eletrônico do PC, ainda não relatado na literatura, é mostrado na figura 10. O sólido apresenta uma banda larga e intensa com comprimento de onda máximo aproximadamente igual a 745 nm que pode ser atribuída à transição *d-d* do cobre.

Figura 10 – Espectro eletrônico do PC.

4.3 Eficiência de Incorporação do Ibuprofeno no material PC/Hibp

A quantificação do ibuprofeno restante na solução após o processo de incorporação foi feita com base na curva de calibração do ibuprofeno em hexano (figura 8). A solução apresentou uma absorbância de 0,806 (figura 11) que corresponde à massa de 0,1341 g. No procedimento de incorporação foram utilizados 0,6811 g de fármaco. Com base na diferença entre a quantidade inicial de ibuprofeno no processo e a quantidade que sobrou no sobrenadante, calculou-se a eficiência de incorporação na matriz polimérica. Cerca de 80% em massa do fármaco foi incorporado no produto PC/Hibp.

Figura 11 – Espectro da solução após o procedimento de incorporação do Hibp.

4.4 Difratogramas de Raios X

O difratograma do PC é mostrado na Figura 12 juntamente com os difratogramas dos precursores 4,4'-bipiridina e ácido isoftálico. Os valores de 2θ até 30° das principais reflexões observadas para o PC são mostrados na tabela 5.

Tanto os dois precursores quanto o PC apresentam perfis de difratogramas que caracterizam materiais cristalinos. O produto da síntese (PC) apresenta difratograma com picos localizados em posições diferentes em relação aos picos dos seus precursores sintéticos. A análise dos valores de 2θ das principais reflexões observadas até 40° para os três compostos, indica a existência de distâncias interplanares novas para o produto. Assim, pode-se excluir a formação de simples

mistura física comprovando-se, desta maneira, a obtenção do PC com nova estrutura cristalina.

Figura 12 – Difratoograma do PC e seus precursores.

A estrutura cristalina do polímero de fórmula $[\text{Cu}(\text{ip})(\text{bipy})]_n \cdot 3,0\text{H}_2\text{O}$ está publicada no mesmo artigo [54] que relata sua síntese. Segundo este artigo, o cristal do polímero pertence ao sistema cristalino monoclinico, grupo espacial C2/c, com parâmetros de célula: $a = 23.3806(8) \text{ \AA}$, $b = 11.1291(5) \text{ \AA}$, $c = 16.7895(5) \text{ \AA}$; $\beta = 122.808(2)^\circ$. Estes dados foram utilizados para simular o perfil do difratograma esperado. Os valores obtidos para 2θ no difratograma simulado (ver anexo II)

coincidem com os valores observados para o produto obtido, conforme se pode ver na tabela 5.

Tabela 5 – Valores de 2θ simulados e obtidos para o difratograma do PC.

Valores de 2θ simulados	Valores de 2θ do PC sintetizado	Valores de 2θ simulados	Valores de 2θ do PC sintetizado
8,98	9,02	18,01	18,1
9,62	9,64	19,06	19,08
10,85	10,82	21,76	21,74
12,39	12,38	24,64	24,62
13,96	13,94	25,28	25,34
15,44	15,42	26,38	26,40
15,94	15,94	27,17	27,16

A fim de se analisar a estabilidade do polímero em função da variação de pH utilizou-se soluções-padrão que são sugeridas pela Farmacopéia Americana [55] para teste em meio biológico simulado. Os ensaios visaram averiguar o comportamento do polímero quando exposto a um pH diferente daquele empregado na sua síntese ($\sim 4,0$) depois de secagem em estufa a uma temperatura equivalente a do organismo humano ($37\text{ }^{\circ}\text{C}$). Os difratogramas dos produtos sólidos depois das secagens são apresentados na figura 13. É possível notar que ocorre modificação da estrutura cristalina, não apenas pela alteração das intensidades relativas, mas,

principalmente, por ocorrer um deslocamento dos picos, cujos valores de ângulos sofrem variações significativas quando comparados com os do polímero sintetizado.

Figura 13 – Difrátogramas do PC e dos produtos isolados de diferentes meios tamponados.

As alterações dos perfis dos difratogramas indicam que o PC sofre transformações em função do meio tamponante. A presença de um grande número de íons em solução, no entanto, dificulta a identificação das espécies formadas, em razão de diversas possibilidades de interações. Por exemplo, íons como fosfato, borato, cloreto e hidroxilas podem interagir com o cobre resultando novas espécies com novas estruturas cristalinas. Além disso, os cátions potássio e sódio também podem interagir com os grupamentos carboxilatos dos ligantes orgânicos do polímero originando novas espécies.

O difratograma do material obtido no procedimento da incorporação do ibuprofeno (PC/Hibp) é mostrado na Figura 14 juntamente com os difratogramas do fármaco e do PC. O difratograma do material obtido no procedimento da incorporação do naproxeno (PC/Hnpx) é mostrado na Figura 15 juntamente com os difratogramas do fármaco e do PC.

O difratograma do material híbrido PC/Hibp apresenta um perfil diferente daqueles dos difratogramas do Hibp e do PC, o que pode indicar a formação de uma nova estrutura cristalina. No caso do material PC/Hnpx aparecem picos novos que sugerem a formação de uma nova estrutura, mas também são identificáveis picos em valores de 2θ que coincidem com picos encontrados nos difratogramas do Hnpx e do PC cristalinos. A amostra PC/Hnpx parece conter contaminação de Hnpx não incorporado.

Figura 14 – Difratogramas do material PC/Hibp, do fármaco Hibp e do PC.

Figura 15 – Difratoigramas do material PC/Hnpx, do fármaco Hnpx e do PC.

4.5 Espectros Vibracionais no Infravermelho

A espectroscopia no infravermelho é bastante empregada no estudo de metais de transição com ligantes orgânicos para identificar os modos vibracionais de grupos orgânicos característicos e de ligações entre metal e ligante. Dentro da Química Inorgânica Medicinal é bastante utilizada no que diz respeito a caracterização e elucidação estrutural de metalofármacos.

4.6 Espectros dos Precursores e do $[\text{Cu}(\text{ip})(\text{bipy})]_n \cdot 3,5n\text{H}_2\text{O}$

A Figura 16 mostra os espectros dos precursores e do PC e na Tabela 6 são atribuídas as principais bandas. Os números de onda das bandas do PC coincidem com aqueles relatados no artigo da literatura [54] que descreve sua síntese. No entanto, no artigo, os autores não atribuíram as bandas vibracionais para o polímero, limitando-se apenas a mencionar os valores de números de onda das mesmas.

A comparação dos espectros na região do infravermelho dos precursores ácido isoftálico e 4-4'-bipidina e do polímero mostra que, de um modo geral, além da presença das bandas dos precursores surgem também novas bandas originadas da coordenação dos ligantes ao metal. Na região de 1612 a 1400 cm^{-1} há bandas observáveis em todos os espectros, que podem ser atribuídas aos modos de estiramento dos anéis aromáticos comuns às três espécies. A banda em 1589 cm^{-1} no espectro da bipy pode ser atribuída aos modos de estiramento $\nu(\text{CN})$ e/ou $\nu(\text{CC})$. No espectro do polímero PC esta banda está deslocada para maior frequência (1613 cm^{-1}) indicando a coordenação do ligante ao metal pelo átomo de nitrogênio.

Figura 16 - Espectros no infravermelho do PC, 4-4'Bipiridina e Ácido Isoftálico.

O espectro FTIR do ácido isoftálico [57] indica que em 1689 cm^{-1} há presença de banda característica do modo de vibração correspondente ao estiramento do grupo carbonila, $\nu(\text{C=O})$, de ácido carboxílico. No PC esta banda não aparece o que comprova a desprotonação do grupo $-\text{COOH}$ dando origem ao grupo carboxilato ($-\text{COO}^-$). No entanto, aparecem bandas novas que podem ser atribuídas aos modos de estiramentos dos grupos carboxilatos $\nu(\text{COO}^-)$. Tentativamente, atribui-se as bandas em 1612 cm^{-1} (banda forte e larga, sobreposta com a banda $\nu(\text{CN})$ da bipy) e em 1370 cm^{-1} respectivamente aos modos de estiramento assimétrico e simétrico de um primeiro grupo COO^- ; e as bandas em 1562 cm^{-1} e 1435 cm^{-1} respectivamente aos modos de estiramento assimétrico e simétrico de um segundo grupo COO^- . As diferenças dos valores dos números de onda dos estiramentos assimétrico e simétrico, $\Delta\nu = [\nu_a(\text{COO}) - \nu_s(\text{COO})]$ são de 243 cm^{-1}

para o primeiro e de 127 cm^{-1} para o segundo, sugerindo os modos de coordenação de carboxilato: monodentado e em ponte, respectivamente [58]. Esta atribuição está de acordo com a descrição estrutural da literatura para o PC [54].

Tabela 6 - Atribuição tentativa das bandas presentes nos precursores e no PC.

Atribuição	Números de onda (cm^{-1})		
	4-4'Bipiridina	Ácido Isoftálico	PC
$\nu(\text{C=O})$	-	1689 mF	-
$\nu_a(\text{COO})_{\text{carboxilato}}$	-	-	1612mF*, 1562F
$\nu(\text{CN})/\nu(\text{CC})$	1589m	-	1612mF*
(ν_{anel})	1531m, 1488m, 1407f	1612m, 1589m, 1485f, 1458f	1492F, 1479F, 1417mF
$\nu(\text{CO})$	-	1297F, 1286F	-
deformação de OH	-	1421F	-
$\nu_s(\text{COO})_{\text{carboxilato}}$	-	-	1370F, 1435F
Respiração do anel da bipy	989m	-	1018m
$\nu(\text{Cu-N})$	-	-	458m
$\nu(\text{Cu-O})$	-	-	433m, 425m

* Bandas sobrepostas; mF – muito forte; F – forte; m – media; f – fraca; mf – muito fraca

4.6.1 Espectros do ibuprofeno, da MF PC+Hibp do material PC/Hibp

Os espectros do ibuprofeno, da mistura física PC + Hibp e do material PC/Hibp são mostrados na Figura 17, juntamente com o espectro do PC. As atribuições tentativas das principais bandas são mostradas na Tabela 7.

No espectro do fármaco ibuprofeno é possível observar as bandas características de um ácido carboxílico aromático, que são apresentadas na tabela 7. As vibrações na região de 3250 a 2700 cm^{-1} correspondem à sobreposição das bandas de alguns grupos funcionais, predominantemente o estiramento do grupo OH ($\nu(\text{OH})$) presente em ácidos carboxílicos, as vibrações $\nu(\text{C-H})$ de grupos CH_3 e as vibrações $\nu(\text{C-H})$ de anéis aromáticos. Em 1720 cm^{-1} , nota-se a banda de estiramento da carbonila, $\nu(\text{C=O})$.

O espectro do sólido da mistura física MF PC + Hibp tem perfil da somatória das bandas do PC e do Hibp. No espectro do material híbrido PC/Hibp, a maioria das bandas do ibuprofeno não são facilmente observadas pois se sobrepõem às bandas do PC. No entanto, é possível detectar algumas diferenças significativas em relação aos espectros do Hibp livre e da MF. A presença de uma banda muito larga na região de 3500 a 3000 cm^{-1} indica que algum tipo de interação diferente ocorre com os grupos OH do ibuprofeno no material PC/Hibp em comparação com o fármaco ibuprofeno livre. A banda de estiramento da carbonila, $\nu(\text{C=O})$, não aparece em 1720 cm^{-1} no espectro do PC/Hibp, mas observa-se uma banda em 1705 cm^{-1} .

A banda em 1720 cm^{-1} no espectro do Hibp é atribuída ao modo $\nu(\text{C=O})$ em ligação de hidrogênio, que geralmente ocorre para dímeros de ácidos carboxílicos. O deslocamento da banda para 1705 cm^{-1} no material sugere que novas interações por ligações de hidrogênio podem ocorrer, porém envolvendo o grupo carbonila do

Hibp e a matriz polimérica PC. A presença do ibuprofeno incorporado no material PC/Hibp também pode ser confirmada pelo aparecimento de bandas, que estão ausentes no espectro do PC, em 930 cm^{-1} (*rocking* CH₃ + deformação CH) e 533 cm^{-1} (*wagging* OH + deformação CC de anel fora do plano) [58].

Nota-se também que as bandas atribuídas aos modos de estiramento assimétrico e simétrico do grupo carboxilato no PC, embora não sofram deslocamento significativo no espectro do material PC/Hibp, apresentam-se nesse com intensidades relativas diferentes daquelas observadas no PC.

Com base nos dados, pode-se propor que o ibuprofeno é incorporado no PC em sua forma ácida e que sua interação com a matriz PC ocorre por meio de interações intermoleculares. A contribuição das interações do tipo ligações de hidrogênio que envolvem o grupo -COOH do Hibp e o PC parecem apresentar contribuição significativa. Estas podem ocorrer com as moléculas de água presentes originalmente no PC e/ou com os grupos carboxilatos dos isoftalatos, mesmo estes estando coordenados aos íons Cu(II).

Figura 17 – Espectros FTIR do material híbrido PC/Hibp, do PC, do Hibp e da MF PC + Hibp.

Tabela 7 - Atribuição por tentativa dos grupos característicos das principais bandas presentes no material PC/Hibp, no PC, no Hibp e na MF PC + Hibp.

Atribuição	Números de onda (cm ⁻¹)			
	PC/Hibp	PC	Hibp	MF
ν (C=O) carbonila	1705 F	-	1720 mF	1720mF
ν_s (COO)	1612 mF	1612 mF	-	1612mF
ν_a (COO) carboxilato	1410 m /	1410 m /	-	
	1394 F	1394 F		

mF – muito forte; F – forte; m – média; f – fraca; mf – muito fraca

4.6.2 Espectros do Hnpx, da mistura física PC + Hnpx e do material PC/Hnpx

Os espectros do naproxeno, da MF PC + Hnpx e do material PC/Hnpx são mostrados na Figura 18, juntamente com o espectro do PC. As atribuições tentativas das principais bandas são mostradas na Tabela 8.

O fármaco naproxeno apresenta bandas características de ácido carboxílico aromático (Tabela 8). As vibrações na região de 3250 a 2700 cm⁻¹ correspondem à sobreposição das bandas de alguns grupos funcionais, predominantemente o estiramento do grupo OH (ν (OH)) presente em ácidos carboxílicos, as vibrações ν (C-H) de grupos CH₃ e as vibrações ν (C-H) de anéis aromáticos. Em 1730 cm⁻¹ nota-se a banda de estiramento da carbonila, ν (C=O) e em 1685 cm⁻¹, uma banda de deformação C-O-H.

O espectro da MF PC + Hnpx tem perfil da somatória das bandas do PC e do Hnpx. Também no espectro do produto de incorporação PC/Hnpx, a maioria das bandas do fármaco não são facilmente observadas uma vez que se sobrepõem às bandas do PC. A alteração na região de 3500 a 3000 cm^{-1} pode indicar que algum tipo de interação diferente ocorre com os grupos OH do naproxeno no material PC/Hnpx em comparação com o naproxeno livre. A banda de estiramento da carbonila, $\nu(\text{C}=\text{O})$ continua aparecendo no em 1730 cm^{-1} no espectro do PC/Hnpx, mas surge uma nova banda em 1709 cm^{-1} , que pode ser atribuída a um deslocamento de frequência do modo $\nu(\text{C}=\text{O})$. Isso indica que parte do fármaco deve estar interagindo com o PC por meio do grupo COOH. A banda em 1025 cm^{-1} , que não aparece no espectro do PC mas está presente nos espectros do Hnpx da MF PC + Hnpx e do material PC/Hnpx, pode ser atribuída ao modo de estiramento C-O do grupamento éter do naproxeno [59,60].

Também nesse caso, as bandas atribuídas aos modos de estiramento assimétrico e simétrico do grupo carboxilato no PC, embora não sofram deslocamento significativo no espectro do material PC/Hnpx, apresentam-se nesse com intensidades relativas diferentes daquelas observadas no espectro do PC. Portanto, conclui-se que o naproxeno também é incorporado no PC em sua forma ácida e deve interagir com a matriz inorgânica provavelmente por meio de ligações de hidrogênio envolvendo o grupo -COOH do fármaco.

Figura 18. Espectros FTIR do material híbrido PC/Hnpx, do PC, do Hnpx e da MF PC + Hnpx.

Tabela 8 - Atribuição por tentativa dos grupos característicos das bandas presentes no material PC/Hnpx, no PC e no Hnpx.

Atribuição	Números de onda (cm ⁻¹)			
	PC/Hnpx	PC	Hnpx	MF
ν (C=O) carboxila	1730 m, 1709m	-	1730mF	1730mF
ν_s (COO)	1612 mF	1612 mF	-	
ν_a (COO) carboxilato	1410 m / 1394 F	1410 m / 1394 F	-	
ν (C-O)	1025f		1025F	1025F
mF – muito forte; F – forte; m – média; f – fraca; mf – muito fraca				

4.7 Termogravimetria e Calorimetria Exploratória Diferencial

As curvas termogravimétricas (TG), termogravimétrica diferencial (DTG) e de calorimetria exploratória diferencial (DSC) do polímero de coordenação são apresentadas na Figura 19 e o espectro de massa dos fragmentos na figura 20.

É possível observar pela curva da TG, figura 19, que a primeira etapa de perda de massa (~ 52 %) do polímero ocorre entre 290 – 310 °C, com pico DTG em 299 °C e envolve um processo endotérmico. Não há indícios de perda de água antes desta faixa de temperatura, o que indica que as moléculas de água estão interagindo fortemente com o polímero. A literatura [54] relata que a curva TG do polímero em atmosfera de nitrogênio apresenta apenas uma etapa, com perda de massa de 54%, entre 291-313 °C. Nosso trabalho, no entanto, mostra que entre 310 – 1000°C, ocorre, de forma gradual, mais perdas de massa (~15 %), dando um total de ~ 67 % de perda de massa para o PC na faixa de temperatura estudada. A massa do resíduo final corresponde a ~ 33% estando próxima da massa esperada para 1 mol de Cu_2O (32 %). No entanto, a possibilidade de ser ter mistura de óxidos (Cu_2O e CuO) e de cobre metálico não pode ser descartada. Os picos detectados por espectrometria de massa (figura 20) indicam a liberação de pelo menos quatro fragmentos principais nesta faixa de temperatura, com valores de m/z iguais a: 44 (CO_2), 51 (C_3HN e/ou C_4H_3), 78 (C_6H_6), 79 ($\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$).

As curvas termogravimétricas (TG), termogravimétrica diferencial (DTG) e de calorimetria exploratória diferencial (DSC) da mistura física PC + Hibp e do material híbrido PC/Hibp são apresentadas nas Figuras 21 e 22 respectivamente e os picos de seus fragmentos nas Figuras 23 e 24.

Figura 19 - Curvas TG, DTG e DSC do polímero de coordenação (PC).

Figura 20 - Fragmentos detectados por espectrometria de massa para o PC.

Figura 8 – Curvas TG, DTG e DSC da MF PC + Hibp.

Figura 22 - Curvas TG, DTG e DSC do material híbrido PC/Hibp.

Figura 239 - Fragmentos de espectrometria de massa da MF PC+Hibp.

Figura 24 - Fragmentos de espectrometria de massa do material hibrido PC/Hibp.

O ibuprofeno (anexo III) apresenta um pico DSC endotérmico em 74 °C que não é acompanhado de perda de massa e que corresponde à fusão do fármaco. Sua degradação ocorre em uma única etapa de perda de massa com pico DTG em 227 °C.

Na figura 21 é possível observar que o material MF apresenta um pico DSC endotérmico em 75 °C que também não é acompanhado de perda de massa e pode ser atribuído à fusão do ibuprofeno. A decomposição ocorre em etapas endotérmicas na faixa de temperatura de ~ 120 – 350 °C, com dois picos DTG principais em ~ 220 °C e 305 °C . A perda de massa que ocorre entre ~ 120-290 °C pode ser atribuída à degradação do ibuprofeno. O valor de porcentagem de perda de massa nesta faixa de temperatura é de ~ 38%. Acima de 290 °C tem-se a degradação do PC. A perda de massa do PC (~ 52%) corresponde à esperada.

O material híbrido PC/Hibp apresenta comportamento térmico diferente daquele da MF PC + Hibp conforme se vê na figura 22. Ocorre uma pequena perda de massa (2,8%) inicial com pico DTG em 180 °C. O material perde mais ~ 65% de massa até 400°C, em duas etapas endotérmicas principais e, em seguida, ocorre perda gradual de massa de cerca de 17,7%, perfazendo um total de ~ 80% de perda de massa. Como a eficiência de incorporação de fármaco Hibp no PC foi de 80%, o material híbrido PC/Hibp contém ~ 35 % em massa de fármaco e 65 % em massa de PC. Se levarmos em conta que a perda de massa de 65% até 400 °C inclui 52% da massa do PC, temos que 34% (ou seja, 52% de 65 g) seriam de perda de massa de PC e, logo, 31% seriam de ibuprofeno. O valor é muito próximo de 35% e, dentro do erro experimental, é possível afirmar que os resultados obtidos corroboram com a incorporação de 80% de Hibp no material híbrido. Considerando-se ainda que existe 65 g de polímero em 100 g do material e que a massa residual da degradação do PC corresponderia a 33% da massa do PC, chega-se a um valor de

massa esperada de 21%, que é coerente com a massa final observada para o material híbrido PC/Hibp (~ 20%).

Os picos dos principais fragmentos (figuras 23 e 24) apresentam valores de m/z que correspondem aos mesmos observados para o PC.

Os resultados das análises térmicas da mistura física de polímero e naproxeno (MF PC + Hnpx) e do material híbrido formado pela sua incorporação (PC/Hnpx) são mostrados nas figuras 25 e 26. O naproxeno, de acordo com a literatura [62], apresenta um evento endotérmico na curva DSC em 153° que corresponde à fusão do fármaco. Em seguida, ele decompõe-se gradualmente entre 159 e 465°, com 98% de perda de massa.

A MF PC + Hnpx apresenta um pico DSC endotérmico em ~ 150°C sem perda de massa e que pode ser atribuído à fusão do fármaco Hnpx, cujo ponto de fusão é de 152-154 °C. Na faixa de 200-300°C, ocorre um primeiro evento com 7,7% de perda de massa com pico DTG em 250°C, seguido de outra perda de massa de ~32% com pico DTG em 296°C. Portanto, até 300°C aproximadamente tem-se 40% de perda de massa. Mais três etapas de perda de massa (22,6% ; ~7,8% ; 10,6 %) ocorrem na faixa de temperatura de 300-400°C. Os picos dos principais fragmentos são observados na figura 27 e os valores de m/z correspondem aos mesmos observados para o PC.

O material híbrido PC/Hnpx apresenta um pico DSC pouco intenso em ~150°C, sem perda de massa, que pode ser atribuído à fusão do naproxeno. Este pico confirma a presença de um pouco de naproxeno não incorporado no material. Entre 200-300°C neste caso também se observa uma perda de massa (39%) próxima de 40%. A partir destas temperaturas ocorre perda de massa gradual

até 1000°C. As diferenças observadas entre a MF e o material híbrido indicam que alguma interação do Hnpx com o PC ocorre no último.

Os picos dos principais fragmentos (figura 28) também apresentam valores de m/z que correspondem aos mesmos observados para o PC, mas estes ocorrem numa temperatura um pouco abaixo (295-305°C) daquela observada para a mistura física.

Figura 25 - Curvas TG, DTG e DSC da MF PC + Hnpx.

Figura 26 - Curvas TG, DTG e DSC do material híbrido PC/Hnpx.

Figura 27 - Fragmentos de espectrometria de massa da MF PC + Hnpx.

Figura 28 - Fragmentos de espectrometria de massa do material híbrido PC/Hnpx.

4.8 Área Superficial

Conforme discutido anteriormente, o polímero preparado tem sua estrutura cristalina descrita na literatura [54]. A figura 29 mostra a vista em perspectiva bidimensional desta estrutura. No empacotamento molecular, formam-se grades adjacentes alternadas que se deslocam em uma direção num modo ABAB. Os anéis de isoftalato localizados em ambos os lados da grade adotam uma orientação do tipo trans que favorece interações face-face do tipo π - π . A estrutura apresenta cavidades de dimensões aproximadas de 11 Å x 10 Å que equivalem a 1,1 nm x 1,0 nm.

Figura 29 – Vista em perspectiva do PC mostrando a rede bidimensional.[54]

O tamanho da partícula de ibuprofeno é de aproximadamente 10 Å x 5 Å [17], ou seja, 1,0 nm x 0,5 nm, o que a torna apropriada como modelo para investigar possibilidades de incorporação em polímeros metalo-orgânicos como o PC de Cu-isoftalato-bipiridina.

Embora a estrutura do PC já esteja descrita, nenhuma informação a respeito de área superficial ou distribuição de tamanhos de poros foi encontrada na literatura. Os estudos de BET realizados neste trabalho mostraram que o PC apresenta uma área superficial de 71 m² g⁻¹.

A figura 30 traz as isotermas de adsorção de nitrogênio e os gráficos que mostram a distribuição de tamanho de poros para o polímero e o material PC/Hibp. As isotermas do PC podem ser classificadas como do tipo IV com histerese H3, o que sugere que o polímero organiza-se em placas. Histereses H3 são encontradas em materiais cuja interação com nitrogênio adsorvido ocorre primeiramente nas paredes das fendas formadas pela agregação das placas sendo seguidas pela interação entre as moléculas do gás atingindo assim a saturação. A interação entre as moléculas de nitrogênio exige que a pressão da curva de dessorção seja menor que a pressão empregada no processo de adsorção, gerando o perfil exibido na figura 30. Os resultados obtidos pela análise de área estão em conformidade com os discutidos na sessão de microscopia eletrônica.

Figura 30 – Distribuição do tamanho médio dos poros para o PC.

A maior parte dos poros tem tamanho médio distribuído entre 2,6 e 3,6 nm. Uma menor outra parcela encontra-se na faixa de 3,8 e 7,8 nm. A não uniformidade dos poros pode ser atribuída a existência de poros que são fruto da agregação de partículas do polímero.

Os resultados obtidos permitem classificar o material como mesoporoso (2 – 50 nm).

Os materiais híbridos PC/Hibp e PC/Hnpx apresentaram áreas superficiais iguais a $36\text{m}^2\text{ g}^{-1}$ e $28\text{m}^2\text{ g}^{-1}$, respectivamente. A diminuição dos valores de área superficial pode ser considerada como evidência da incorporação dos fármacos. A redução de 50% ou mais no valor de área superficial do PC com a incorporação dos fármacos indica que dos poros existentes inicialmente no PC podem estar sendo parcialmente ocupados.

4.9 Microscopia Eletrônica de Varredura

As imagens MEV inéditas do PC, apresentadas na Figura 31, mostram que as partículas do polímero tem formato de blocos alongados que aparentam ser constituídos por lamelas. A estrutura bidimensional lamelar é coerente com a estrutura cristalina proposta na literatura conforme figura 29.

As imagens MEV mostram também que as partículas são porosas apresentando morfologia parecida com a de uma “esponja”.

Para verificar as modificações morfológicas que poderiam ocorrer com a matriz PC depois dos processos de incorporação dos fármacos, isolou-se uma amostra do PC “branco”, que foi obtida submetendo-se o PC às mesmas condições experimentais do tratamento de incorporação, porém na ausência dos fármacos. As imagens MEV do PC “branco”, figura 32, mostram que a estrutura lamelar é mantida enquanto ocorre fragmentação de algumas partículas.

As figuras 33 e 34 mostram respectivamente as imagens MEV da mistura física PC + Hibp e do material PC/Hibp. Na imagem da mistura física pode se observar tanto partículas em forma de bastonetes (características do Hibp, imagem no Anexo IV) quanto partículas com lamelas (PC). Todavia, quando realizado o processo de incorporação, os bastonetes que antes existiam tem seus comprimentos diminuídos e surgem ramificações, as quais sugerem separação das lamelas (provável processo de exfoliação).

É interessante notar que estas ramificações só aparecem na presença do fármaco e não na amostra de PC “branco”, indicando que não se trata de um efeito apenas do solvente. Ainda, é possível notar na imagem do PC/Hibp que entre as lamelas há a presença de partículas menores, o que indica que as partículas de fármaco se acomodam entre as camadas do PC.

Figura 31 – Imagens MEV do PC.

Figura 32 – Imagens MEV do PC – “branco”

Figura 33 – Imagens MEV da Mistura Física PC+Hlbp.

Figura 34 – Imagens MEV do material híbrido PC/HIbp

As figuras 35 e 36 mostram as imagens MEV da mistura física PC + Hnpx e do material PC/Hnpx. Com base nestas imagens, é possível concluir que o processo de incorporação do naproxeno leva a um material híbrido PC/Hnpx de características morfológicas semelhantes as do PC/Hibp.

Figura 35 – Imagens MEV da Mistura Física PC+Hnpx

Figura 36 – Imagens MEV do material híbrido PC/Hnpx.

4.10 Ensaios de Liberação para o ibuprofeno

Com base nos ensaios de liberação do ibuprofeno a partir do material híbrido PC/Hibp, construiu-se uma curva de concentração em função do tempo, que é mostrada na figura 37. O perfil de liberação apresenta padrão próximo ao de uma curva exponencial. O Hibp é liberado de modo gradual nos primeiros 60-80 min e observa-se certa estabilidade na sua concentração após transcorridos 90 min. Ao final dos 120 min observou-se que cerca de 0,0119 mg haviam sido liberados. Considerando que a eficiência de incorporação do Hibp no PC foi de ~80%, tem-se que ~ 31% do ibuprofeno presente no material híbrido foi liberado.

Figura 37 – Concentração de ibuprofeno liberado a partir do material híbrido PC/Hibp em função do tempo.

5 DISCUSSÃO

A principal proposta deste trabalho foi preparar o polímero de coordenação $[\text{Cu}(\text{ip})(\text{bipy})]_n \cdot n\text{H}_2\text{O}$ (PC) e verificar a viabilidade de utilizá-lo como matriz para a incorporação do fármaco anti-inflamatório não-esteróide ibuprofeno. O ibuprofeno foi escolhido como modelo e alguns dos estudos foram estendidos ao naproxeno.

A síntese do polímero PC foi realizada por via hidrotérmica, de acordo com método descrito na literatura. Embora a estrutura cristalina e os valores dos números de ondas das principais bandas vibracionais no infravermelho do polímero estejam descritos na literatura, não foram encontrados o difratograma de raios x de pó e nem as atribuições das bandas vibracionais. Também não havia relatos de estudos aprofundados de análise térmica e nem informações sobre seu espectro eletrônico.

O difratograma de pó do PC foi registrado e seu perfil foi comparado ao do difratograma simulado com base nos parâmetros de célula unitária do monocristal descritos na literatura. Esta comparação foi importante para confirmar a estrutura do material obtido a 170 °C empregando-se razão equimolar de Cu:ip:bipy, uma vez que variações da razão molar e da temperatura, segundo relatado previamente, poderiam levar a outros dois diferentes polímeros: $[\text{Cu}^{\text{II}}\text{Cu}^{\text{I}}(\text{ip})(\text{ipH})(\text{bipy})_{3/2}]_n$ (1:1:2, T = 160 °C) ou $[\text{Cu}(\text{ipH})(\text{bipy})]_n$ (2:1:1, T = 160 °C) cujas estruturas cristalinas também foram determinadas [54].

Os sólidos isolados a partir dos estudos de estabilidade do PC em função do pH apresentaram alterações significativas nos perfis dos difratogramas. Porém como as soluções-tampão apresentam composições diversas, acredita-se que o efeito possa resultar, não apenas da mudança de pH, mas também de interações

envolvendo os íons presentes na solução tampão. No entanto, um estudo mais detalhado seria necessário para elucidar os processos que possam estar ocorrendo.

As bandas presentes no espectro registrado na região do infravermelho (FTIR) foram atribuídas e confirmaram a existência de modos vibracionais característicos da 4,4'-bipiridina e do isoftalato no PC. O desaparecimento da banda da carbonila, que está presente no ácido isoftálico em 1689 cm^{-1} , e o surgimento de bandas típicas de carboxilato no espectro do PC evidenciaram a coordenação do isoftalato ao cobre(II).

A partir dos procedimentos realizados para a incorporação dos fármacos, foram isolados os materiais híbridos PC/FAINE. Estes foram caracterizados e comparados com as correspondentes misturas físicas PC + FAINE.

O difratograma do material híbrido PC/Hibp apresenta um perfil diferente daqueles dos difratogramas do Hibp e do PC, o que pode indicar a formação de uma nova estrutura. No caso do material PC/Hnpx aparecem picos novos que sugerem a formação de uma nova estrutura, mas também são identificáveis picos em valores de 2θ que coincidem com picos encontrados nos difratogramas do Hnpx e do PC cristalinos. A amostra PC/Hnpx revela contaminação com um pouco de Hnpx não incorporado.

Nos espectros FTIR tanto dos materiais híbridos quanto das misturas físicas, as bandas características do polímero são mantidas e as bandas principais dos fármacos são encontradas. Os valores das frequências das bandas do grupo carbonila $\nu(\text{C=O})$ das espécies ácidas, na região de $1750\text{-}1700\text{ cm}^{-1}$, deram evidências da ocorrência de ligações de hidrogênio entre os fármacos e a matriz inorgânica.

Os estudos de análise térmica permitiram verificar os intervalos de temperatura de degradação dos materiais, mostrando que o PC é estável termicamente até aproximadamente 280 °C, enquanto que os materiais híbridos são estáveis até aproximadamente 200 °C. Também foi possível verificar, por meio de TG e DSC que o material PC/Hibp não apresenta pico que possa ser atribuído à fusão do Hibp. Ao contrário, o material PC/Hnpx apresenta um pico característico da fusão do HNpx, o que indica que um pouco do fármaco está presente na forma não incorporada. A presença de Hnpx não incorporado também foi observada pelos estudos de DRX e FTIR.

O uso da técnica de MS acoplada ao TG permitiu a detecção e identificação dos principais fragmentos liberados ao longo do aquecimento. Quatro fragmentos principais na faixa de temperatura de degradação foram atribuídos a partir dos valores de valores de m/z : 44 (CO_2), 51 (C_3HN e/ou C_4H_3), 78 (C_6H_6), 79 ($\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$).

Para o material híbrido PC/Hibp, foi determinada a eficiência de incorporação do fármaco ao polímero. Os resultados mostraram que 80% do ibuprofeno utilizado no procedimento foi incorporado à matriz polimérica. Com base neste dado, é possível calcular que cada 100 g de material contém 35 g de Hibp. Desta forma, o grau de carregamento de fármaco pelo material híbrido é de 35% (massa), ou seja, 0,35 g de ibuprofeno / g de material. É interessante notar que este valor é próximo daqueles encontrados para o MIL-100 e a MCM41₁₆ (Tabela 6).

A eficácia da incorporação, e não de que o fármaco foi apenas aderido ao polímero, pode ser evidenciada pelo estudo morfológico com base nas imagens de microscopia eletrônica de varredura. As imagens do polímero PC mostram a existência de lamelas e que essas lamelas são, em sua maioria, porosas, servindo essas regiões possivelmente de locais para a interação com os fármacos. As

imagens dos materiais híbridos resultantes dos procedimentos de incorporação, por outro lado, mostram o surgimento de ramificações que podem ser indício de processo similar ao de esfoliação.

As análises BET mostram que a área superficial do PC sofre redução de cerca de 50 % após a incorporação dos fármacos. Este dado indica que os poros podem estar parcialmente ocupados no material híbrido e que o fármaco não ocupa totalmente o espaço disponível para adsorção de nitrogênio.

Os tipos de interações que ocorrem entre o PC e os fármacos são provavelmente de caráter eletrostático. Os grupos carboxila dos fármacos também podem formar ligações de hidrogênio com os grupos COO^- dos isoftalatos coordenados ao cobre(II). É importante lembrar que a estrutura proposta na literatura para o PC indica que alguns dos ligantes isoftálicos também contêm grupos COOH não-desprotonados disponíveis para formar ligações de hidrogênio. No caso do naproxeno, outra possibilidade é a interação pelo grupamento éter e não é possível descartar ainda a possibilidade de interações mais fracas entre os anéis aromáticos do Hnpx com os anéis do PC.

Outro aspecto importante que se deve levar em consideração é o tamanho das espécies e o tamanho dos poros do polímero (2,6-3,6 nm). O ibuprofeno, pelo seu tamanho já descrito, pode interagir entrando por completo no poro, ainda que essa não seja a única possibilidade. O naproxeno, devido à presença de dois anéis aromáticos em sua estrutura, é um pouco maior e talvez sua entrada nos poros seja mais dificultada.

Também se deve lembrar que o polímero de coordenação usado apresenta estrutura do tipo “lamelar”. Desta forma, não somente os poros, mas também o espaçamento entre essas lamelas e também a capacidade de estas abrigarem os

fármacos podem influenciar na quantidade e no modo como os materiais pode ser incorporados.

As imagens MEV dos materiais híbridos mostraram que é possível estar ocorrendo um processo de esfoliação das lamelas do PC na presença dos fármacos. Comprovou-se ainda que estas alterações morfológicas não são resultado apenas do efeito de solvente; os resultados indicaram que o solvente tem papel fundamental na incorporação mas que este não interfere significativamente nas características estruturais do PC.

Para o ibuprofeno, foram feitos estudos para acompanhar a liberação do fármaco a partir material híbrido PC/Hibp usando-se o método de diálise. Simulou-se a temperatura fisiológica (37 °C) e optou-se por usar água como solvente. Os resultados obtidos foram bem interessantes mostrando que o fármaco é liberado de maneira gradativa, sendo que a sua concentração no meio atinge um patamar a partir de 90 minutos. O perfil exponencial da curva indica que pode estar ocorrendo uma liberação prolongada e, uma vez mantido esse perfil, pode-se dizer que o material poderia ser indicado para o carregamento de fármacos que necessitassem de níveis plasmáticos constantes para que o bom andamento do tratamento.

Cerca de 31% do ibuprofeno contido na matriz polimérica foi liberado a partir do material híbrido PC/Hibp no intervalo de tempo investigado. O monitoramento por um período maior poderia evidenciar a liberação do restante do fármaco. Este resultado é condizente com dados relatados para materiais mesoporosos - como sílicas - contendo ibuprofeno. Os estudos da literatura para ibuprofeno incorporado na MCM41 [53] mostram que ocorre uma liberação parcial do fármaco a partir do material de forma mais rápida nas primeiras 5h, mas depois a liberação continua a ocorrer mais lentamente até o tempo em que foi monitorada (60h).

Pode-se ainda supor que para o material PC/Hibp, as interações intermoleculares entre as espécies são, aparentemente, fortes o bastante para não degradar o material híbrido, mas ao mesmo tempo fracas o suficiente para liberar o fármaco ao longo do ensaio, atingindo aos 30 min o percentual de ~19% de Hibp liberado em solução.

Tendo em vista os resultados obtidos – a interação que ocorre entre a matriz PC e o ibuprofeno e o comportamento observado para a liberação do fármaco – é possível propor que este material assemelha-se aos descritos na literatura, que empregam sílicas mesoporosas, por exemplo, mas pode ter como vantagem o emprego de uma matriz híbrida para o carregamento.

6 CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS

De modo geral, o objetivo do trabalho foi alcançado de maneira satisfatória ainda que aprimoramentos nos procedimentos e nos métodos de análise sejam necessários para aprofundar os estudos no futuro.

É importante ressaltar que o trabalho traz contribuição acadêmica do ponto de vista de potencial aplicação da química de coordenação na área farmacológica, com o estudo de um polímero metalo-orgânico bidimensional para incorporação de fármacos anti-inflamatórios como o ibuprofeno. Conforme foi dito anteriormente, a maior parte dos trabalhos da literatura (voltados à inorgânica) versam sobre incorporação de ibuprofeno em matrizes essencialmente inorgânicas como HDL's e sílicas mesoporosas, por exemplo, ou mais recentemente propõem o uso de matrizes metalo-orgânicas do tipo MOF's.

No entanto, há de se considerar que para uma futura possível viabilização do emprego de polímeros de coordenação para a liberação de fármacos, estudos sobre toxicidade do polímero devem ser conduzidos, presumindo que, em um primeiro momento, o material seria estável em meio biológico. Em caso da possibilidade de o material vir a degradar-se total ou parcialmente poderia haver potencial risco de surgimento de complicações consideráveis, haja visto que os precursores do PC isolados apresentam certa toxicidade.

Finalmente, o trabalho realizado foi o primeiro em nosso grupo de pesquisa a explorar a investigação de polímeros metalo-orgânicos como matrizes para carregamento e liberação de fármacos. Certamente vem a colaborar para as pesquisas no grupo que diz respeito ao entendimento dos procedimentos de

síntese, caracterização, incorporação e liberação de fármacos utilizando matrizes híbridas. Além disso, os resultados obtidos abrem novas perspectivas para futuros trabalhos na área.

7 ETAPAS FUTURAS

- Concluir os ensaios de liberação preliminares para o Naproxeno
- Aperfeiçoar o ensaio de liberação para o Ibuprofeno
- Aperfeiçoar o ensaio de liberação para o Ibuprofeno
- Buscar outros fármacos para a liberação
- Buscar novos polímeros utilizando ligantes com um potencial toxico menor

8 ANEXOS

8.1 Anexo I

Diagrama resumido dos mediadores da resposta inflamatória derivados de fosfolípeos mostrando o local de ação dos FAINES [6]

8.2 Anexo II

Difratograma simulado do polímero de coordenação $[\text{Cu}(\text{ip})(\text{bipy})]_n \cdot 3,0n\text{H}_2\text{O}$
(Powdercell 2.4 software).

8.3 Anexo III

Análise Termogravimétrica Exploratória do Ibuprofeno

8.4 Anexo IV

Microscopia Eletrônica de Varredura do Ibuprofeno

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

-
- [1] Barreiro, E; Fraga, C. A. M.; Química Medicinal: As bases Moleculares da Ação dos Fármacos, 2ª Ed., Editora Artmed (2009).
- [2] Weder, J.E. ; Dillon, C.T. ; Hambley, T.W. ; Kennedy, B.J. ; Lay, P.A. ; Biffin, J.R.; Regtop, H.L.; Davies, N.M. *Coord. Chem. Rev.* 232 (2002) 92.
- [3] Hoeschele, J.D. *Dalton Trans*, 48 (2009) 10648.
- [4] Gielen, M.; Tiekink, E.R.T. *Metallotherapeutic Drugs & Metal-based Diagnostic Agents– The use of metals in medicine*, Gielen, M.; Tiekink, E.R.T., Eds.: John Wiley & Sons Ltd., West Sussex (2005).
- [5] Hollinger, M.A. *Introduction do Pharmacology*, 2nd ed. Taylor & Francis (2003).
- [6] Gordijo, C. R. “*Estudo de Metalofármacos Antiinflamatórios de Cobre e dos Materiais Híbridos Resultantes de suas Imobilizações no Hidróxido Duplo Lamelar Hidrotalcita: Síntese, Caracterização e Avaliação da Atividade Farmacológica*”, Tese de Doutorado, Instituto de Química da Universidade de São Paulo (2007).
- [7] Cunha, V. R. R. *Intercalação de fármacos com atividade anti-inflamatória (ácido mefenâmico e piroxicam) em hidróxido duplo lamelar*, Dissertação de Mestrado, Instituto de Química da Universidade de São Paulo (2007).
- [8] Pezzini, B. R. ; Silva, M. A. S. ; Ferraz, H. G. *Rev. Bras. Cienc. Farm.* 43 (2007) 491.
- [9] Amidon, G.L. ; Lennernas, H. ; Shah, V.P. ; Crison., J.R. *Pharm. Res.* 12 (1995) 413.
- [10] Broadhead, J.; Roun, S.K.E.; Rhodes, C.T. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 18 (1992) 1169.
- [11] Rasenack, N.; Muller, W. *Pharm. Dev. Technol.* 9 (2004) 1.
- [12] Allen Jr.; L. V.; Popovich, N. G.; Ansel, H. C. *Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos*; 8ª ed. Artmed (2007).

-
- [13] Siepmann, J.; Peppas, N.A.; *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 48 (2001) 139.
- [14] Hoffman, A.; Donbrow, M.; Gross, S.T.; Benita, S.; Bahat, R.; *Int. J. Pharm.* 29 (1986) 195.
- [15] Rodriguez, M.; Vila-Jato, J.L.; Torres, D. *J. Control. Release* 55 (1998) 67.
- [16] U.S. Food and Drug Administration
- [17] Muñoz, B.; Rámila, A.; Perez-Pariente, J.; Diaz, I.; Vallet-Regí, M. *Chem. Mater.* 15 (2003) 500.
- [18] De Roy, A.; Forano, C.; Besse, J. P.; *Abstracts of Papers of the Am. Chem. Soc.* 202 (1991) 127.
- [19] Cavani, F.; Trifiro, F.; Vaccari, A. *Catal. Today*, 11 (1991) 173.
- [20] Vaccari, A. *Catal. Today*, 41 (1998) 53.
- [21] Vaccari, A. *Appl. Clay Sc.* 10 (1995) 1.
- [22] Crepaldi, E. L.; Valim, J. B. *Quím. Nova*, 21 (1998) 300.
- [23] Gordijo, C. R.; Barbosa, C. A. S.; Ferreira, A. M. C. Constantino, V. R. L.; de Oliveira Silva, D. *J. Pharm. Sci.* 94 (2005) 1135.
- [24] Santos, A.C.P. *Preparação e caracterização de materiais híbridos bioinorgânico-orgânicos contendo metalofármacos de cobre-naproxeno e de cobre-sulindaco em acetato de celulose*. Dissertação de Mestrado, Instituto de Química da Universidade de São Paulo (2011).
- [25] Horcajada, P.; Márquez-Alvarez, C.; Rámila, A.; Pérez-Pariente J.; Vallet-Regí M. *Sol. State Sc.* 8 (2006)1459.
- [26] Vallet-Regí M.; Rámila, A.; del Real, R. P.; Pérez-Pariente J.; *Chem. Mater.* 13 (2001) 308.
- [27] James, S. L. *Chem. Soc. Ver.* 32 (2003) 276.
- [28] Cote, A.; Shimizu, G. *Chem. Eur. J.* 9 (2003) 5361.

-
- [29] Braga, D.; Grepioni, F.; Maini, L.; Brescekk, R.; Cotarca, L. *Cryst. Eng. Comm.* 10 (2008) 469.
- [30] Kitagawa, S.; Kitaura, R.; Noro, S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 43 (2004) 2334.
- [31] Eddaoudi, M.; Moler, D.B.; Li, H.L.; Chen, B.L.; Reineke, T.M.; O'Keeffe, M., Yahi, O.M. *Acc. Chem. Res.* 34 (2001) 319.
- [32] Johnson, L.K., Killian, C.M., Broojhart, M., I. Am. Chem. Soc. 117 (1995) 6414.
- [33] Evans, O.R., Lin, W.B., *Acc. Chem. Res.* 35 (2002) 511.
- [34] Holliday, B.J.; Mirkin, C.A.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 40 (2001) 2022.
- [35] Batten, S.R. *Coordination Polymers: Design, Analysis and Application*. RSC Publishing (2008).
- [36] Bureekaew, S. *Sci. Technol. Adv. Mater.* 9 (2007) 2.
- [37] Czaja, A. U.; Trukhan, N.; Müller, U. *Chem. Soc. Rev.* 38 (2009) 1284.
- [38] Hasegawa, S.; Horike, S.; Matsuda, R.; Furukawa, S.; Mochizuki, K.; Knoshita, Y.; Kitagawa, S. *J. Am. Chem. Soc.* 129 (2007) 2607.
- [39] Coronato, W.; Galan-Mascaros, J.R.; Gomez Garcia, C.I.; Laukhin, V. *Nature* 408 (2000) 2414.
- [40] Chui, S.S.Y.; Lo, S.M.F.; Charmant, J.P.H.; Orpen, A.G.; Williams, I.D. *Science* 283 (1999) 1148.
- [41] Hill, R.J.; Long, D.L.; Hubberstey, P.; Schoroder, M.; Champness, N.R. *J. Sol. State Chem.* 178 (2008) 2414.
- [42] Yaghi, O.M.; O'Keeffe, M.; Ockwig, K.W.; Chae, H.K.; Eddaoudi, M.; Kim, I. *Nature* 423 (2003) 705.
- [43] Ma, Z.; Moulton, B. *Coord. Chem. Rev.* 255 (2011) 1623.
- [44] Van Zutphen, S.; Reedijk, J. *Coord. Chem. Rev.* 249 (2005) 2845.
- [45] Schwietert, C.W.; McCue, J.P. *Coord. Chem. Rev.* 184 (1999) 67.
- [46] Bunzli, J.C.G. *Acc. Chem. Res.* 39 (2006) 53.

-
- [47] José, N.M.; Prado, L. A. S. A. *Quim. Nova*, 28 (2005) 281.
- [48] Sanchez, C.; Lebeau, B.; Chaput, F.; Boilot, J. P. *Adv. Mater.* 23 (2003) 1969.
- [49] Cheetham, A.K.; Férey, G.; Loiseau, T. *Angew Chem. Int. Ed. Engl.* 38 (1999) 3268.
- [50] Luisi, B.; Ma, Z.; Moulton, B. *J. Chem. Crystallogr.* 37 (2007) 743.
- [51] Perles, J.; Snejko, N.; Iglesias, M.; Monge, M.A. *J. Mater. Chem.* 19 (2009) 6504.
- [52] Horcajada, P.; Serre, C.; Vallet-Regí M.; Sebban, M.; Taulelle, F.; Férey; *Angew Chem. Int. Ed.* 45 (2006) 5974.
- [53] Horcajada, P.; Ramila, A.; Perez-Pariente, J.; Vallet-Regí, M.; *Microp. Mesop. Mat.* 68 (2004) 105.
- [54] Wen, Y.; Cheng, J.; Feng, Y.; Zhang, J.; Li, Z.; Yao, Y. *Inorg. Chim. Acta* 358 (2005) 3347.
- [55] *United States Pharmacopeia*. 27ed. Rockville: United States Pharmacopeia Convention (2010)
- [56] Horcajada, P.; Sere, C.; Maurin, G.; Ramsahye, N.A.; Balas, F.; Vallet-Regí, M.; Sebban, M.; Taulelle, F.; Férey, G. *J. Am. Chem. Soc.* 130 (2008) 6774. Support Information.
- [57] Arenas, J.F.; Marcos, J.I. *Spectrochim. Acta* 36 (1980) 1075.
- [58] Deacon, G.B.; Philips, R.J. *Coord. Chem. Rev.* 33 (1980) 227.
- [59] Juberta, A.; Legartob, M.,L.; Massac, N.E.; Tévezd, L.L.; Okulikd, N.B. *J. Mol. Struc.* 783 (2006) 34.
- [60] Yaqub, S. Ihsan-UI-Haq; S.; Mirza, B.; Fiaz, A.; Shahzadi, S. *J. Coord. Chem.* 21 (2009) 3462.